

Aus der Hautklinik des Klinikums Darmstadt
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Hagedorn)

Untersuchung zur Pathogenese des Morbus Zoon

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Thomas Eric Glaenz
aus Wiesbaden

Frankfurt am Main 2003

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. M. Hagedorn

Koreferent: Prof. Dr. W.-H. Boehncke

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Juli 2004

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M. Hagedorn möchte ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, seine Beratung und stete Förderung sowie seine Geduld und Nachsicht danken.

Besonderen Dank schulde ich auch Herrn PD Dr. med. Schmitt und Herrn Dr. med. Eßinger vom Institut für Labormedizin des Klinikums Darmstadt für Beratung und Hilfe bei der Anaerobierkultivierung.

Meiner Lebensgefährtin Carina Metzendorf bin ich für ihren Ansporn zum Abschluß der Arbeit, für Korrekturen und ihre Hilfe bei der Einrichtung des Textes sehr dankbar.

Wiesbaden, September 2003

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	Seite 6
2 METHODE	9
2.1 Patientenkollektive	9
2.1.1 Retrospektive Untersuchung	9
2.1.2 Prospektive Untersuchung	10
2.2 Durchführung des Follow-up der retrospektiven Untersuchung	10
2.3 Die prospektive Untersuchung	12
2.3.1 Vorbereitung	12
2.3.2 Nachweis anaerober Bakterien	12
3 ERGEBNISSE	13
3.1 Befunde der retrospektiven Untersuchung	13
3.2 Alter	13
3.1.2 Ausdehnung	14
3.1.3 Dauer	14
3.1.4 Vorbehandlung	15
3.1.5 Auffällige Laborparameter	15
3.1.6 Allgemeine Anamnese	17
3.1.7 Dermatologisch-allergologische Anamnese	19
3.1.8 Medikamentenanamnese	21
3.1.9 Krankheitsverlauf nach Vorstellung und Therapie	22
3.2 Befunde der prospektiven Untersuchung	27
3.2.1 Alter	27
3.2.2 Ausdehnung	27
3.2.3 Dauer	28
3.2.4 Vorbehandlung	25

3.2.5 Auffällige Laborparameter	25
3.2.6 Allgemeine Anamnese	26
3.2.7 Dermatologisch-allergologische Anamnese	26
3.2.8 Medikamentenanamnese	27
3.2.9 Krankheitsverlauf nach Vorstellung oder Therapie	27
3.2.10 Bakteriologische Untersuchung	28
4 DISKUSSION	32
4.1 Forschungsstand	32
4.2 Kritik der Methode und Fehlerquellen	39
4.3 Grundlagen der Untersuchung	42
4.4 Diskussion der Ergebnisse für ein pathogenetisches Konzept	45
4.4.1 Bewertung der Ergebnisse für das Gesamtkollektiv	45
4.4.2 Bestätigung der pathogenetischen Bedeutung von Anaerobiern	48
5 ZUSAMMENFASSUNG	48
6 LITERATUR	52

Das Krankheitsbild der Balanoposthitis chronica circumscripta benigna plasmacellularis wurde erstmals 1950 durch J. J. Zoon von der Dermatologischen Klinik der Universität Utrecht beschrieben. Zoon stellte der Niederländischen Dermatologischen Gesellschaft zunächst drei Fälle dieser neu abgegrenzten Hauterkrankung vor und publizierte zwei Jahre später die Ergebnisse seiner Untersuchungen an einem inzwischen auf acht Patienten angewachsenen Kollektiv in einer grundlegenden Arbeit [Zoon 1950 und 1952].

Seit dieser Erstbeschreibung ist eine Anzahl von Studien in der internationalen Literatur erschienen, die das Bild der synonym auch als „Morbus Zoon“ bezeichneten Dermatose ergänzt und abgerundet haben. Hierbei wurden an Einzelfalluntersuchungen oder anhand meist sehr kleiner Patientenkollektive morphologische, ätiologische, diagnostische und therapeutische Aspekte erörtert, die unsere heutige Vorstellung dieses Krankheitsbildes geprägt haben.

Die Balanitis oder Balanoposthitis plasmacellularis ist eine seltene chronische, umschriebene Entzündung der Glans penis, zumeist unter Beteiligung des inneren Präputialblattes, die bei Männern überwiegend zwischen dem fünften und achten Lebensjahrzehnt auftritt [Braun-Falco et al. 1995]. Pathogenetisch spielt das Vorhandensein des Präputiums und das dadurch geschaffene lokale Milieu eine entscheidende Rolle [Nödl 1954, Sutton 1956, Eberhartinger u. Bergmann 1971, Sonnex et al. 1982].

Klinisch imponiert der Morbus Zoon als bräunlich-rote, zum Teil fein gesprenkelt wirkende Macula mit spiegelnd glatter, wie lackierter Oberfläche. Bei einem Teil der Patienten kommt es zu Erosionen, Nässen oder Blutungen im Bereich der Herde, die ansonsten subjektiv weitgehend symptomlos sind.

Gelegentlich bestehen im Präputialbereich Verklebungen, Verwachsungen oder eine Phimose.

Histologisch zeigt sich eine atrophische Epidermis mit Verlust des Stratum corneum und Stratum granulosum, ein intra- und interzelluläres Ödem der Epidermis („watery spongiosis“), sowie rautenförmige basale Keratinozyten („lozenge keratinocytes“). Die Dermis weist verstrichene Reteleisten und ein bandförmiges überwiegend

plasmazelluläres Infiltrat auf. Ferner finden sich hier Kapillarproliferationen und -dilatationen mit Endothelschwellung und vereinzelt extravaskuläre Erythrozyten, Hämosiderinablagerungen und Russel-Körperchen. Charakteristisch und schon von Zoon betont, ist das Fehlen von Mitosen und Kernatypien: Die Balanitis plasmacellularis ist keine Präkanzerose [Zoon 1952, Nödl 1954, Souteyrand et al. 1981].

Frühzeitig wurden von verschiedenen Autoren klinisch und feingeweblich entsprechende Veränderungen am weiblichen Genitale [Garnier 1954, Zoon 1955], in der Mundhöhle [Nikolowski 1956, Glauser 1963] und im Bereich der Conjunctiven [Korting 1963] beschrieben und von Schuermann [1960] unter dem Oberbegriff „Plasmocytosis circumorificialis“ zusammengefaßt. Gemeinsam sind all diesen Entitäten die lokalen Milieufaktoren Wärme, Feuchtigkeit und ein gewisser Okklusionseffekt.

Neben den reinen Kasuistiken, die der Beschreibung und Abgrenzung des „neuen“ Krankheitsbildes dienen, finden sich vor allem in der Literatur der letzten beiden Jahrzehnte vermehrt Untersuchungen zur Ätiologie und Therapie des Morbus Zoon. Nachdem sich die entsprechenden Hautveränderungen ausgesprochen therapieresistent gegen konservative Lokalthherapie (topische Anwendung verschiedener Antibiotika, Antimykotika und Steroide) gezeigt haben, gilt die Zirkumzision und die damit verbundene Veränderung des lokalen Milieus heute als Mittel der Wahl zur kurativen Behandlung der Balanoposthitis plasmacellularis [Eberhartinger u. Bergmann 1971, Souteyrand et al. 1981, Ferrandiz u. Ribera 1984].

Neuere Untersuchungen haben über Erfolge durch Ablatio mittels CO₂-Laser [Baldwin und Geronemus 1989, Haedersdal und Wulf 1995, Retamar et al. 2003] oder Erbium:YAG-Laser [Albertini et al. 2002] berichtet.

Hinsichtlich der Pathogenese jedoch konnte bisher kein schlüssiges Konzept entwickelt werden. Unbestritten - schon aufgrund des positiven Effekts der Zirkumzision - ist die begünstigende Rolle des Präputiums. Als krankheitsauslösende Faktoren wurden bisher lokale Traumata [Nikolowski u. Wiehl 1955, Yoganathan et al. 1994], vaskuläre Anomalien [Jonquieres u. Lutzky 1980, Kossard et al. 1989], lokale Perfusions- und Stoffwechselstörungen [Nödl 1954], sowie rekurrende

Infektionen bakteriellen [Montgomery 1967, Souteyrand et al. 1981] oder viralen [Wikström et al. 1994, Kiene u. Fölster-Holst 1995] Ursprungs diskutiert. Auch an eine benigne reticuläre Hyperplasie wurde gedacht [Korting u. Theisen 1963]. Dennoch steht bis heute der sichere Nachweis eines auslösenden Agens noch aus, wenn auch ein multikausales Geschehen wahrscheinlich ist.

Die bisherigen Untersuchungen unter dem Postulat einer chronisch-unspezifischen Entzündungsreaktion auf ein unbekanntes infektiöses Agens [Dupre et al. 1981, Toonstra u. van Wichen 1986, Yoganathan et al. 1994] haben bezüglich einer viralen Genese (HPV) keinen sicheren Hinweis erbracht [Leonforte 1981, Kiene u. Fölster-Holst 1995]. Studien zu bakteriellen Infektionen zeigten Einzelergebnisse [Souteyrand et al 1981], die entweder widerlegt worden [Yoganathan et al. 1994], oder wegen der relativen Seltenheit des Morbus Zoon nicht weiter verfolgt worden sind [Hedin et al 1994]. Zudem muß die Schwierigkeit des Nachweises bestimmter Erreger im Abstrich oder durch Kultivierung in Betracht gezogen werden [Edwards 1996].

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Diskussion um die Ätiologie einer seltenen Dermatose liefern.

Im Hauptteil werden die Patienten mit histologisch gesicherter Balanoposthitis plasmacellularis der Hautklinik Darmstadt-Eberstadt aus den Jahren 1988-1998 retrospektiv betrachtet.

Ferner wurde bei einer kleineren Anzahl nichtzirkumzidierter Morbus Zoon-Patienten der Jahre 1998 bis 2003 prospektiv eine Untersuchung zum Vorliegen einer bakteriellen Besiedelung des Präputialraumes mit Anaerobiern durchgeführt. Bei dem in beiden Untersuchungen insgesamt betrachteten Patientenkollektiv handelt es sich nach Stand der Literatur um das bisher größte untersuchte.

Zuletzt wird der aktuelle Forschungsstand anhand eines Überblicks über die bisherige Literatur referiert.

Die Beantwortung folgender Fragestellungen hat sich diese Arbeit zum Ziel gesetzt:

1. Welche Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Anamnese oder des aktuellen Bestehens endogener und exogener Faktoren gibt es bei Patienten mit Balanoposthitis plasmacellularis Zoon?
2. Stellt die Balanoposthitis plasmacellularis Zoon möglicherweise eine chronisch-unspezifische Entzündungsreaktion auf eine Besiedelung des Präputialraumes mit Anaerobiern dar?

2 METHODE

2.1 Patientenkollektive

2.1.1 Retrospektive Untersuchung

Anhand der histologischen Datei der Hautklinik Darmstadt-Eberstadt wurden vom Mai 1998 retrograd bis zum 1.1.1988 sämtliche Patienten mit der Diagnose „Balan(oposth)itis plasmacellularis Zoon“ identifiziert. Diese zerfielen in zwei Gruppen, die zusammen das Patientenkollektiv A bilden:

- a) Patienten, die stationär zur therapeutischen Zirkumzision bei zuvor gesichertem M. Zoon aufgenommen worden waren,
- b) Patienten, die sich ambulant zur diagnostischen Abklärung (Probebiopsie) oder therapeutischen Beratung eines Morbus-Zoon-verdächtigen Befundes vorgestellt hatten.

Für die einzelnen Gruppen ergaben sich folgende Patientenzahlen:

Gruppe	Anzahl der Patienten
Stationär (a)	29
Ambulant (b)	9
Gesamt	38

2.1.2 Prospektive Untersuchung

Das Patientenkollektiv B, bei dem ein aktuell bestehender Morbus Zoon untersucht werden sollte, wurde aus zwei Fallgruppen rekrutiert:

- α) Patienten, die schon vor Beginn der Recherche in der Ambulanz vorstellig geworden waren, bei denen ein Morbus Zoon histologisch gesichert, aber noch keine kurative Therapie erfolgt war (z.B. wegen Ablehnung der Zirkumzision),
- β) Patienten, die seit Beginn der Recherche im Mai 1998 neu in der Hautklinik vorstellig geworden sind und bei denen ein Morbus Zoon nachgewiesen werden konnte.

Für dieses Kollektiv ergaben sich folgende Patientenzahlen:

Gruppe	Anzahl der Patienten
Bekannt (α)	6
Neu (β)	10
Gesamt	16

2.2 Durchführung des Follow-up

Für die Erhebung erster anamnestischer Angaben konnte bei den stationären Patienten (a) auf die Krankenblätter, bei den ambulanten Fällen (b) auf die Ambulanzkarten der Hautklinik zurückgegriffen werden.

Darüberhinaus wurde jeder Patient schriftlich über das geplante Forschungsprojekt informiert und eine telefonische Nachfrage angekündigt. Ziel dieser Nachfrage war zum einen die Ergänzung noch fehlender oder unvollständiger Angaben in den Krankenblättern und Ambulanzkarten. Zum anderen diente sie der Erhebung des Krankheitsverlaufs nach dem stationären Aufenthalt (a), bzw. seit der ambulanten

Vorstellung (b) sowie einer eventuell zwischenzeitlich erfolgten (Nach-) Behandlung und des aktuellen Befundes.

Beim telefonischen Follow-up kam, entsprechend dem Forschungsstand und dem derzeitigen Krankheitsverständnis, folgenden Aspekten Priorität zu:

- Alter des Patienten
- Lokalisation und Ausdehnung des Befundes
- Dauer der Erkrankung
- eventuelle Vorbehandlung
- bekannte auffällige Laborparameter
- dermatologisch-allergologische Anamnese
- sonstige (Grund-)Erkrankungen
- Medikamentenanamnese
- Verlauf vor und nach Therapie

Bezüglich des letzteren Punktes wurde der detaillierten Erfragung hinsichtlich frustraner Therapieversuche, der ggfs. kurativen Therapie und der Art des Therapieresultates (Wirkungslosigkeit, Besserung, Abheilung mit Rezidiv oder restlose, rezidivfreie Abheilung) besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Bei inzwischen verstorbenen und alters- oder krankheitsbedingt nicht mehr auskunftsfähigen Patienten wurde versucht, entsprechende Informationen von den nächsten Angehörigen zu erhalten.

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung eine rezidivfreie und restlose Abheilung ihrer Hautveränderungen angaben, wurde, auch mit Rücksicht auf ihr oft hohes Lebensalter und die zum Teil erheblichen Anfahrtswege auf eine Kontrolluntersuchung verzichtet. Diese wurde nur dann nahegelegt, wenn bisher keine kurative Therapie erfolgt war oder der Patient Residuen oder aktuelle Rezidive beklagte.

2.3 Die prospektive Untersuchung

2.3.1 Vorbereitung

Die bereits bekannten Patienten der Ambulanz (α) wurden zu einem erneuten Untersuchungstermin einbestellt. Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer Balanoposthitis plasmacellularis wurde ein weiterer Termin zur ambulanten Probeentnahme oder, falls der Patient dies wünschte, zur therapeutischen Zirkumzision festgelegt. Die Abstrichentnahme erfolgte im Rahmen dieser Eingriffe. Bei den Patienten, die sich seit Mai 1998 erstmals mit Verdacht auf Morbus Zoon vorstellten, oder bei denen dies einen Zufallsbefund im Rahmen eines Klinikaufenthaltes wegen anderer Erkrankungen darstellte (β), wurde schon bei der üblichen Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose (Probeexzision) gleichermaßen verfahren. Natürlich wurden diejenigen Patienten, bei denen dann die feingewebliche Untersuchung die klinische Verdachtsdiagnose einer Balanoposthitis plasmacellularis nicht bestätigte aus der Studie ausgeschlossen.

2.3.2 Nachweis anaerober Bakterien

Die Gewinnung des Abstrichmaterials erfolgte nach Absprache mit dem mikrobiologischen Labor des Klinikums Darmstadt.

Danach wurde für die Kultivierung anaerober Bakterien zur Erzielung eines möglichst optimalen Resultats folgendes Procedere festgelegt:

Mit einem sterilen Watteträger wird von nichtdesinfizierten Effloreszenzen der Balanoposthitis plasmacellularis ein Abstrich entnommen und auf eine Schädler-Platte verbracht.

Außerdem wird vom Probematerial oder den pathologisch veränderten Stellen des Präputiums im Rahmen der Zirkumzision ein ca. 3 mm großer Gewebspartikel entnommen und mittels eines zweiten Watteträgers auf einer weiteren Schädler-Platte zerquetscht und verstrichen.

Beide Kulturplatten werden in einem Anaerobentopf deponiert. Zur Erzeugung einer anaeroben und CO₂-angereicherten Atmosphäre wird das BBL GasPak Plus-System

angewandt. Hierbei kommt es durch Befüllen des GasPaks mit Wasser aufgrund einer chemischen Reaktion zur Entwicklung von Wasserstoff, der sich in Anwesenheit eines Palladium-Katalysators mit dem vorhandenen Luftsauerstoff zu Wasser umsetzt. Eine weitere chemische Reaktion führt zur Bildung von CO₂, das in einer Konzentration von 4-10% das Wachstum anaerober Bakterien fördert. Zur Überwachung der Anaerobiose dienen spezielle Redox-Indikatorstreifen.

Nun wird der Gastopf bei einer Temperatur von 37° drei Tage lang im Brutschrank inkubiert und die Kulturplatten danach auf Wachstum von anaeroben Bakterien untersucht.

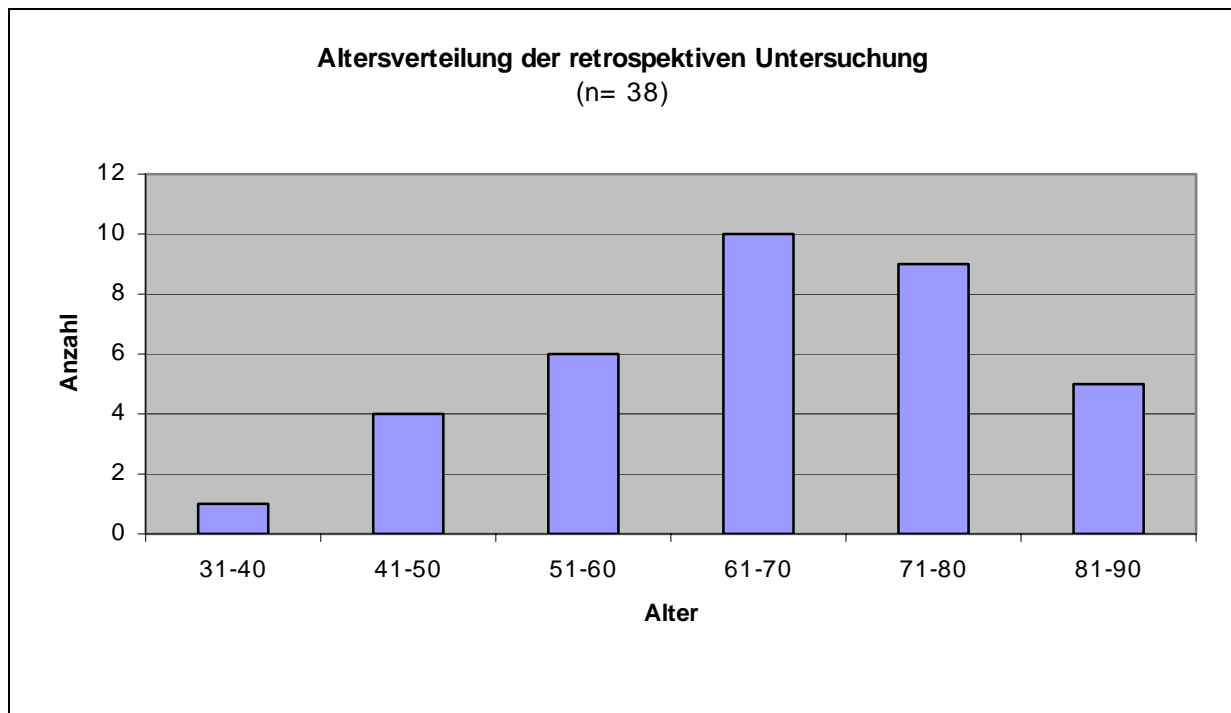
3 ERGEBNISSE

3.1 Befunde der retrospektiven Untersuchung

3.1.1 Alter

In der Zeit zwischen 1988 und 1998 wurden in der Hautklinik Darmstadt 38 männliche Patienten stationär oder ambulant wegen einer plasmazellulären Balan(oposth)itis untersucht.

Der jüngste Patient dieses Zeitraumes war bei Erstuntersuchung 37, der älteste 85 Jahre alt. Hieraus ergibt sich ein Durchschnittsalter von 65,5 Jahren; der Median liegt bei 66 Jahren.



3.1.2 Ausdehnung

Bei siebzehn Patienten (44,7%) war alleine die Glans penis befallen, in dreizehn weiteren Fällen (34,2%) zusätzlich das innere Präputialblatt; vier Patienten (10,5%) wiesen Effloreszenzen nur im Bereich des Sulcus coronarius auf, einer davon des weiteren einen klinisch und histologisch gleichartigen Befund perianal.

In jeweils nur einem Falle (2,6%) wurde eine Ausdehnung der Entzündung allein auf das Präputium, auf Glans penis und Sulcus, sowie auf Glans, Sulcus und Präputium gesehen. Bei einem Patienten konnte keine genauere Lokalisation mehr ermittelt werden.

3.1.3 Dauer

Die Bestandsdauer der Hautveränderungen wurde oft nur ungefähr angegeben, da begleitende Beschwerden typischerweise zumeist fehlten oder aber erst in einem späteren Stadium der Erkrankung auftraten.

Bei Erstuntersuchung in der Klinik konnten anamnestisch Zeitspannen von drei Monaten bis zu über zehn Jahren erhoben werden. Der Mittelwert liegt bei 29,4 Monaten. sechzehn Patienten (42,1%) gaben ein Bestehen der entzündlichen Herde von 6-18 Monaten an; nur zwei Patienten (5,3%) hatten eine kürzere Anamnese. In vierzehn Fällen (36,8%) bestanden die Veränderungen zwei Jahre und länger. Von zwei Patienten (5,3%) ist lediglich die vage Angabe „lange“ bekannt, von drei weiteren (7,9%) liegen gar keine Angaben zur Dauer der Erkrankung vor.

3.1.4 Vorbehandlung

Eine Vorbehandlung - sine effectu oder von lediglich passagerem palliativen Effekt - war zumeist mit einer Vielzahl verschiedener Topika, oft auch beim gleichen Patienten mehrmals wechselnd erfolgt. Hierzu gehörten topische Steroide unterschiedlicher Potenz in Monotherapie (sechs Patienten) oder als Kombinationspräparat mit antimikrobiellen Zusätzen (sechs Patienten); rein desinfizierende oder antimikrobielle Zubereitungen (neun Patienten) oder nichtsteroidale topische Entzündungshemmer wie Tannin- oder Ichthyol-Präparate (drei Patienten).

In zwei Fällen wurde ein Therapieversuch mit systemischen Antibiotika unternommen, in einem Fall eine testosteronhaltige Creme verabreicht, in einem weiteren ein Versuch mit Laserung der Herde unternommen. Ein weiterer Patient wurde unter der Verdachtsdiagnose eines Herpes simplex genitalis vermutlich zunächst mit Aciclovir-Creme behandelt. In elf Fällen konnten hinsichtlich der Vorbehandlung keine verwertbaren Angaben gemacht werden; fünf Patienten kamen ohne vorangegangene Therapie zur Abklärung in die Klinik.

3.1.5 Auffällige Laborparameter

Bei den stationären Patienten der Hautklinik Darmstadt wurde jeweils eine orientierende Laboruntersuchung durchgeführt. Diese umfaßt Blutbild, BSG, Blutzucker, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Blutfette, Elektrophorese und Lues-Serologie.

Bei Patienten der dermatologischen Ambulanz konnte meistens auf die letzte Routineuntersuchung im Rahmen eines allgemeinen hausärztlichen Checkups rekurriert werden.

Lediglich bei vier Patienten konnten hierzu gar keine Angaben erhoben werden.

zehn weitere Patienten bezeichneten die letzten untersuchten, jedoch zumeist nicht näher beschriebenen Laborparameter als allgemein „unauffällig“.

Für die übrigen Patienten konnten folgende vom Referenzbereich abweichende Laborwerte ermittelt werden:

Parameter:	Anzahl der Pat.:	Wert / Bereich der Abweichung:
Erythrozyten	1	3,89 T/L (–)
Eosinophile	1	0,56 G/l (+)
BSG	5	beschl. bis max. 62 (1h) / 78 (2h)
Blutzucker (nüchtern)	1	187 mg/100ml
Transaminasen	6	erhöht bis max. γ-GT 67 U/l, GOT 69 U/l, GPT 99 U/l.
Bilirubin	3	erhöht bis max. 1,6 mg/100 ml
Harnstoff / Kreatinin	3	erhöht bis max. 81 mg/100ml bzw. 1,44 mg/100ml
Harnsäure	5	erhöht bis max. 9,5 mg/100 ml
Blutfette	5	erhöht bis max. 319 mg/100ml (Chol.) 424 mg/100ml (TG)
Elektrophorese	2	γ-Glob. 27,5% (+) / α1-Glob. 1,5% (–)
TPHA	1	reaktiv

Schilddrüse	2	1) T3/T4 erhöht, TSH bas. erniedrigt 2) T3/T4 erniedrigt, TSH bas. erhöht, TR-AK>405, MS-AK 1262.
Hepatitis-Serologie	2	1) Anti-HCV +, Anti-HbS 90. 2) Anti-HAV +.
Urin-Status	2	1) Enterokokken 2) Mikrohämaturie, Leukozyturie

Darüberhinaus fand sich in einem Fall eine diskrete Hypokaliämie (3,3 mval/l), in einem weiteren ein C-reaktives Protein von 1,2 und in einem dritten ein Anti-Streptolysin-Titer von 385.

3.1.6 Allgemeine Anamnese hinsichtlich Grund- und Vorerkrankungen außerhalb der Dermatologie /Allergologie

Bedingt durch das meist vorgerückte Lebensalter der betrachteten Patienten fand sich eine Vielzahl von Vor- oder Begleiterkrankungen. Nur fünf Patienten gaben an, völlig gesund zu sein und auch früher an keinerlei nennenswerten Erkrankungen gelitten zu haben.

Bei vier Patienten liegen keinerlei Informationen zur allgemeinen Krankengeschichte vor.

Alle übrigen Patienten sind in folgender Übersicht zusammengefaßt:

Erkrankung	Anzahl der Patienten
Herz-Kreislauf-System, Gefäße	20
Gastrointestinaltrakt	3

Atemwege	2
Stoffwechselerkrankungen:	
• Diabetes mellitus	3
• Steinleiden / Gicht	3
• Schilddrüse	3
Tumoren:	
• benigne	6
• maligne	2
Psyche / Nervensystem	4
Infektionen:	
• Pneumonie	1
• Tuberkulose	2
• Hepatitis A, B oder C	1
Sonstige:	
• Glaukom	1
• Rheumat. Fieber	1
• Dupuytren-Kontrakturen	1

Innerhalb der Obergruppe der Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen ergibt sich bei differenzierterer Betrachtung folgendes Bild:

An arterieller Hypertonie litten acht Patienten, an koronarer Herzkrankheit fünf. Eine therapiebedürftige Herzinsuffizienz lag bei vier Patienten vor, einen Myocardinfarkt hatten ebenfalls vier Patienten erlitten. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit wiesen drei Patienten auf; ein Patient hatte eine transitorische ischämische Attacke erlebt. Bei nur jeweils einem Patienten lag ein asymptomatischer Klappendefekt, eine Aortenstenose oder ein hyperkinetisches Herzsyndrom vor.

Zwei Patienten hatten sich aufgrund ihrer Herz-Kreislauf-Erkrankung einer Bypass-Operation unterziehen müssen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes manifestierten sich bei zwei Patienten als Gastritiden, in einem Falle als Ulcus duodeni.

Die Atemwege betreffend zeigte sich - allergisches Asthma bronchiale und Infektionen ausgeschlossen - in zwei Fällen eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.

Bei den Tumorleiden besteht die Gruppe der benignen Neoplasien ausschließlich aus Patienten mit Prostataadenom oder Prostatahyperplasie (sechs Fälle). Bei den genannten beiden Fällen von malignen Tumorerkrankungen handelt es sich bei einem Patienten um ein immunoblastisch-zentroblastisches Lymphom, bei dem anderen um ein Prostatacarcinom.

An Erkrankungen des zentralen Nervensystems konnte je ein Fall von Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und ein hirnorganisches Psychosyndrom ermittelt werden. Ein weiterer Patient leidet an endogener Depression.

3.1.7 Dermatologisch-allergologische Anamnese

Von den 38 Patienten gaben fünf an, noch nie an Hauterkrankungen oder Allergien gelitten zu haben.

Bei zwei Patienten fehlten hierzu jegliche Angaben.

Bei den übrigen Patienten waren diese Krankheitsbilder wie folgt verteilt:

Art der Erkrankung:	Anzahl der Patienten:
Ekzeme (atopisches Ekzem oder andere bzw. unklare Genese)	6
Psoriasis vulgaris	1
Aktinische Keratosen	3
Varicosis / Haemorrhoiden	9
Hauttumoren:	
• benigne	3
• (semi-) maligne	3
Infektionen der Haut:	
• Mykosen	4
• viral	12

Allergien:	
• Kontaktallergien	2
• Inhalationsallergien	5
• Medikamentenunverträglichkeit	4
• Nahrungsmittelunverträglichkeit	(1)?
Sonstige:	
• Analfissur	2
• V.a. Lichen pilaris	1

Auch diese der Übersichtlichkeit halber gruppenweise zusammengefaßten Erkrankungen bedürfen z. T. noch einer genaueren Differenzierung.

Innerhalb der Ekzemgruppe dürften zwei Fälle aufgrund des anamnestischen Gesamtbildes (Hinzutreten weiterer Symptome des atopischen Formenkreises) als atopisch bedingt erachtet werden.

Drei weitere Patienten leiden an saisonaler oder perennialer Rhinoconjunctivitis allergica mit asthmatischer Komponente bei Pollen- oder Hausstaubmilbenallergie, ohne daß sich bisher eine atopische Dermatitis gezeigt hätte.

Ekzemformen anderer Genese sind die Stauungsdermatitis (ein Fall) und das Eczema craquelé (zwei Fälle).

Die Pulpitis sicca eines weiteren Patienten kann anamnestisch nicht sicher zugeordnet werden und sei deshalb eigens erwähnt.

In einem der beiden genannten Psoriasisfälle konnte weder klinisch-morphologisch, noch histologisch eine eindeutige Zuordnung zu dieser oder der Ekzemgruppe gemacht werden („Psoriasiforme Dermatitis“).

An benignen Hauttumoren waren jeweils einmal vertreten ein Keratoma senile, eine Epidermalzyste und ein Atherom des Kapillitiums.

Drei Patienten wiesen eine Basaliomanamnese auf, einer von ihnen zusätzlich ein periorales solitäres Lymphom und eine Mycosis fungoides.

Keiner der Patienten hat eine bakterielle Infektion der Haut durchgemacht.

Vier Patienten leiden oder litten an einer Tinea pedum mit oder ohne Onychomycose.

Die Dermatosen viraler Genese sind mit neun Fällen als rezidivierende Herpes-simplex-Infektionen (Herpes simplex labialis) vertreten.

Die HPV-Infektionen manifestierten sich in fünf Fällen als Verrucae vulgares palmares oder plantares, in einem Fall als Verrucae planae.

In drei dieser Fälle traten HSV- und HPV-Infektionen beim gleichen Patienten auf.

Kontaktallergien bestehen bei zwei Patienten gegen Dichromat, Sublimat und „Klebstoffe“. Eine Pollinosis und/oder Hausstaubmilbenallergie liegt in fünf Fällen vor, mit oder ohne zusätzliche Hautsymptomatik. Eine aus wissenschaftlicher Sicht relevante Unterscheidung zwischen Allergien und Intoleranzreaktionen konnte anamnestisch für die Nahrungs- und Arzneimittelunverträglichkeiten nicht vollzogen werden, weshalb diese hier zusammengefaßt sind. Bei zwei Patienten liegen Unverträglichkeiten gegen Medikamente vor, nämlich gegen Neomycin und Pantocain sowie Röntgenkontrastmittel. In zwei Fällen ist eine Arzneimittelreaktion bekannt, nicht jedoch das auslösende Agens. Ein weiterer Patient hatte bereits einen anaphylaktischen Schock erlitten, der vermutlich auf Nahrungsmittel zurückzuführen war.

3.1.8 Medikamentenanamnese

Von den hier betrachteten Patienten gaben acht an, keinerlei Medikamente regelmäßig eingenommen zu haben oder einzunehmen.

In zwei Fällen konnten hierzu keinerlei Angaben erhoben werden.

Der weitaus überwiegende Teil der übrigen Patienten erhielt oder erhält eine dauerhafte antihypertensive oder Herz-Kreislauf-Medikation. Es folgen in der Häufigkeit Psychopharmaka Stoffwechseltherapeutika mit Antidiabetika und Prostatapräparate.

In der Übersicht ergibt sich folgendes Bild:

Therapiebereich:	Präparatgruppen/Einzelstoffe:	Anzahl der Patienten:

Herz-Kreislauf	Nitrate, Digitalis, Ca-Antagonisten, β-Blocker, ACE-Hemmer, Flecainid, Prazosin	17
Antikoagulation	Marcumar, ASS	10
ZNS/Psyche	Benzodiazepine, Neuroleptika, trizykl. An- tidepressiva (Amitriptylin), Hypericum-perfor.-Extrakt, Levodopa+Benserazid	6
Stoffwechsel	• Antidiabetika	2
	• L-Thyroxin, Allopurinol, Fibrate	4
Prostata	Sägepalmenfruchtextrakt, Roggen- pollenextrakt, β-Sitosterin+Vit. A	4
Atemwege	Theophyllin, Ketotifen, Budesonid, Fenoterol+Ipratropiumbromid, Cromoglizinsäure+Reproterol	2

Darüberhinaus wurden oder werden von je einem Patienten der Gruppe eingenommen: Antazidum und H₂-Antagonist, Loratadin und Hydroxycin, Hymecromon, Griseofulvin, Etreinat, ein Magnesium- und ein Gingkopräparat.

3.1.9 Krankheitsverlauf nach Vorstellung oder Therapie

Von den 38 hier betrachteten Patienten mit Balanoposthitis plasmacellularis der Hautklinik Darmstadt ließen 29 Patienten nach Sicherung der Diagnose eine Zirkumzision stationär oder ambulant durchführen. Bei 24 von ihnen ergaben Nachuntersuchungen und Befragung entweder der Patienten selbst oder ihrer nächsten Angehörigen eine restlose Abheilung der genitalen Effloreszenzen innerhalb von Wochen oder Monaten nach Durchführung des Eingriffs. Bei drei der 29 zirkumzidierten Patienten ist der Verlauf nach Operation unbekannt.

Die übrigen zwei Patienten beklagten das Auftreten gelegentlicher Rötungen auch nach Durchführung der Zirkumzision. Bei einem von ihnen konnte durch eine erneute Probeexcision ein Morbus Zoon ausgeschlossen werden. Dem anderen Patienten wurde bei einmaligem Auftreten eines Erythems der Glans penis vom

niedergelassenen Dermatologen ein steroidhaltiges Externum verordnet, woraufhin die Rötung restlos und bleibend abgeklungen sei.

Bei einem der 23 inzwischen geheilten Patienten wurde zunächst eine Teilzirkumzision vorgenommen. Danach bildeten sich die typischen Erscheinungen des Morbus Zoon auf der freiliegenden Glans genau bis an den verbliebenen Praeputialrest heran zurück. Erst die ein Jahr später erfolgte vollständige Entfernung des Praeputiums zeitigte dann eine restlose Abheilung.

Neun Patienten der Hautambulanz Darmstadt ließen nach der Diagnosestellung keine Zirkumzision durchführen. Einer von ihnen, bei dem die Diagnose durch zweifache Probeexzision gesichert war, gab telefonisch an, durch regelmäßige Penisbäder mit KMnO_4 und synthetischen Gerbstoffpräparaten eine restlose Abheilung bewirkt zu haben.

Von den acht übrigen Patienten dieser Gruppe waren bei Nachforschung vier unbekannt verzogen, ein Patient ist zwischenzeitlich verstorben, drei weitere sind in psychiatrischen oder geriatrischen Einrichtungen untergebracht. Ein Follow-up war bei ihnen allen nicht mehr möglich.

Retrospektive Untersuchung

Name	Alter (Jahre)	Lokalisation	Dauer (Mon.)	Vorbehandlung	Labor	Hautanamnese / Allergien	allgem. Anamnese	Medikamente	Verlauf / Bemerkungen
F.A.	61	G	36	0,5% Pyoctanin	unauffällig	Atopie mit saison. Rhinoconjunct. allergica/Asthma	keine	keine	Abheilung nach Zirkumzision
R.B.	48	S	24	Baycuten-Cr.	unauffällig	Hausstaubmilben-allergie Dyshidrosif.Hand-ekzem, Eczema flexurarum	keine	Lisino, Atarax, Gingko, Dysto-Loges	Abheilung nach Zirkumzision
F.B.	64	G	60-72	Ichthyol, versch. top.Steroide	unauffällig	Herpes simplex, Verrucae planae, Varikosis	Hypothyreose, Glaukom	Jodthyrox, Timohexal	Abheilung nach Zirkumzision
F.C.	78	G	6	Div. Externa	Hsre.8,3; Bili 1,5; Urin:Entero-kokken	Stauungsdermatitis Sorbinsäure-, Sublimat-, Dichromat-Allergie	Herzinsuffizienz, Z.n. Beinvenenthromb.	Isoket ret., Digimerck 0,1 Tambocor, Lasix, Marcumar	Nach Zirkumzision noch Resterythem. Weiterbeh. durch Urologen.
D.D.	47	P	18	Antimykotika, system.Anti-biotika	diskrete Hsre-erhöhung	Herpes simplex	keine	keine	Nach Zirkumzision rezidiv. Erythem: Kontroll-Biopsie: Candidabalanitis
P.E.	74	G	„lange“	unbekannt	K 3,3	Basaliom, Analfissur Akt.Keratosen, V.a. Arzneimittelexanth.	Art. Hypertonie, Gicht, Immunoblast.-zentroblast. Lymphom	Adalat, Allopurinol 300	Biopsie, keine Zirkumzisioni. Z.n. Chemo+Radiatio wg Lymphom.
G.E.	67	G	ca. 18	Decoderm tri, Mycospor,Candio-Hermal E comp.	yGT 67; GPT 50; Hsre. 8,1; TG 316; Chol. 287	Varicosis Eczema craquele	Z.n. TIA, Z.n. Herniotomie, Z.n. Prostata-Ca.	keine	Abheilung nach Zirkumzision. Pat. 3 J. später (6/97) an Leber-Ca. verstorben
T.F.	49	G, P	3	Lotricomb-Cr., Alfason-Cr.	unauffällig	unbekannt	unbekannt	keine	Zirkumzision abgelehnt. Unbekannt verzogen
F.F.	64	G, P	Jahre	unbekannt	unauffällig	keine	Art. Hypertonie	Prent	Abheilung nach Zirkumzision
H.G.	66	G, P	„länger“	Betasisodona-Salbe	unauffällig	Ekzem DD Psoriasis, Varikosis	Diabetes mell. II	Euglucon N	Abheilung nach Zirkumzision
G.G.	53	(G), P	12	Div. Externa	Chol. Erhöht	Herpes simplex	Cholecystolithiasis, asymptomat.Herzklappendefekt	(Chol-Spasmin forte)	Abheilung nach Zirkumzision
L.H.	77	G	12	Neomycin-comp. Nerisona, Betnesol V, Terramycin	TPHA reaktiv; Urin:Erys, Leukos	Herpes simplex, Z.n. Anaphylaxie, Varicosis	AVK, Prostataadenom, Z.n. Herniotomie, Z.n. Pneumonie	keine	Abheilung nach Zirkumzision

E.H.	82	S, perianal	Jahre	Tannolact, Betaisodona	Krea 1,43:Hst.76; Hb 12,5; Ery 3,89; BSG 37/78	Hämorrhoiden	AVK, art. Hypertonie	Polypress forte	Biopsie Glans; Exzision perianal. Zirkumzision abgelehnt. Unbekannt verzogen
K.H.	79	S	6-12	unbekannt	Transaminasen unauffällig	Analfissur, Marisken Keratoma senile, Tinea ped./ Onychomykose	unbekannt	Polygris	Zirkumzision abgelehnt. Pat. inzw. gelähmt und pflegebedürftig
E.K.	85	G	unbekannt	unbekannt	unbekannt	Eczema craquele	unbekannt	unbekannt	Zirkumzision abgelehnt. Pat. verstorben.
A.K.	74	G	>120	keine	unbekannt	Aktin. Keratosen	unbekannt	unbekannt	Zirkumzision abgelehnt, urolog. weiterbehandelt. Senile Demenz.
E.K.	69	G	> 120	Zinköl	y-GT 44; GOT 69; GPT 99; Anti HCV pos; Anti-HbS 90; y-Globulin 27,5	Basaliom Gesicht, Spider-Naevi, „Sonnenallergie“	Instab.KHK, Herzinfarkt, Z.n. Myocarditis, Z.n. Tbc Lunge/Darm, Z.n. Hepatitis B + C	Nifedipin, Isoket ret.	Abheilung nach Zirkumzision
F.K.	66	G, P	18	Mycofug, system. Antibiotikum	Chol 232; Hb 13	Pulpitis sicca, Onychomycose, Verruca vulgaris	Art. Hypertonie, Prostata-Adenom, Z.n. Ulcus duod Dupuytren'sche Kontr.	Physiotens 0,2	Abheilung nach Zirkumzision
G.K.	54	G	60	Lokalantibiotika, KMnO4-Bäder	y-GT 58; GPT 76; Chol 252; TG 280	Herpes simplex, Tinea ped., Varicosis	Z.n. Cholezystektomie	keine	Abheilung nach Zirkumzision
H.-P.L.	60	G	7	Top. Antimykotika	yGT 44; GPT 40; Chol 319; TG 424; Ges.-IgE 339	Atopie:sais. Rhinitis, allerg. Asthma, Arzneimittelintoleranz	Endogene Depression, Gastritiden, Hepatomegalie, Hämorrhoiden	(Equilibrin), Neurocil, Stangyl, Rohypnol, Allergospasmin-Aer.	Abheilung nach Zirkumzision
A.L.	61	G, S	>60	keine	Hst. 58;Krea 1,26	Verrucae vulgares	KHK, Z.n. Herzinfarkt u. Bypass	Marcumar, Sotalex mite Olicard ret, Magnesium	Abheilung nach Zirkumzision
D.N.	52	G	24-36	keine	unauffällig	„Klebstoffallergie“	Asthma bronchiale	Euphyllin, Berodual-Aer.	Unbekannt verzogen
E.P.	81	G	unbekannt	unbekannt	BZ 187; CRP 1,2; BSG 25/38	leer	AVK, M.Parkinson, COLD, Schrittmacher	Madopar, Sotahexal, Coramedan, Isostenase, Digimerck.	Zirkumzision erfolgt, keine Angaben zu Verlauf danach.
K.P.	69	G, P	unbekannt.	unbekannt	unbekannt	unbekannt	Depressionen b. HOPS, Glaukom, Amaurosis, Prostatahyperplasie	Digimerck min., Melleril Prostagutt	Zirkumzision abgelehnt. Pat. aus psychiatr. Klinik. Keine weiteren Angaben.
R.P.	60	G, P	12	Epi-Pevisone-Cr., Terracortril-Cr.	unauffällig	Varikosis, V.a. Lichen pilaris, Epidermalzyste	Art. Hypertonie, KHK, Chron. Bronchitis Diabetes mell. II Prostatahyperplasie	Nifehexal, ASS, Zaditen, Digitoxin min., Cernilton, Hyperforat, Glucobay, Azulipon, Berodual-Aer. Pulmicort-Aer.	1994 Teil-Zirkumzision, danach Residuum des M. Zoon. 1995 Rest-zirkumzision, danach Abheilung.
R.Q.	49	G, P	6-8	Div. Externa, Aciclovir-Creme?	unauffällig	Neomycin- und Pantocain-Allergie Verruca vulgaris	keine	keine	Abheilung nach Zirkumzision

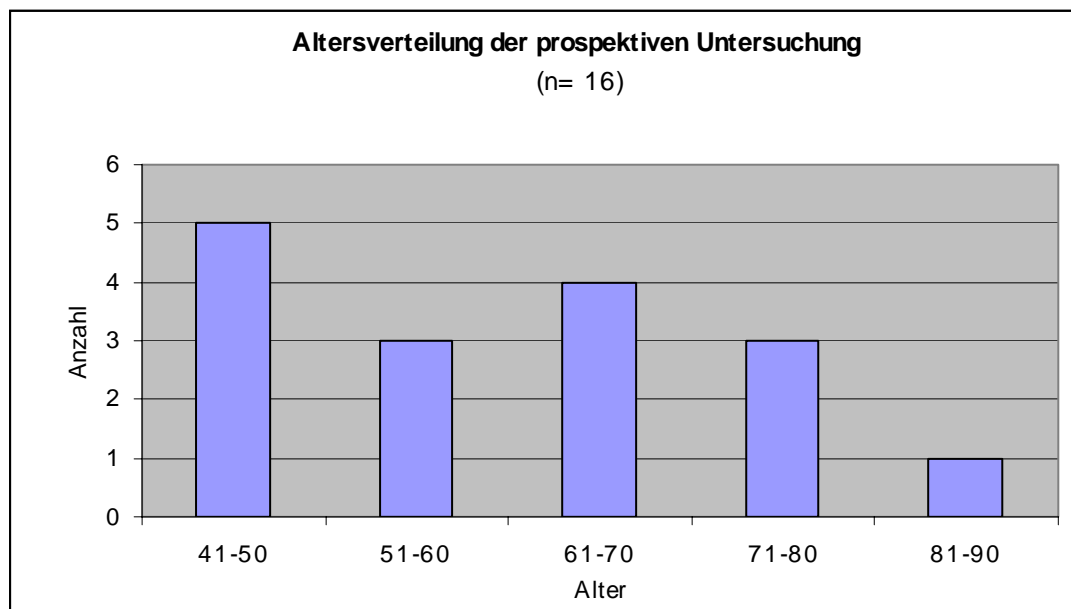
W.R.	72	G, P	60	Div. Externa	Bili 1,6; Hsre. 9,5; Anti-HAV-AK pos.	Herpes simplex, Varikosis, Aktin. Keratosen, RÖ- Kontrastmittelall.	Art. Hypertonie, KHK, Z.n. rheumat. Fieber, Z.n. Bypass u. Klappenersatz	Marcumar, Digimerck, Pres, Adumbran	Abheilung nach Zirkumzision
M.R.	58	G, S, P	12	Biomatal, top. Testosteronpräp.	Bili 1,35; CRP 1,4	Herpes simplex, Verrucae vulgares	Art. Hypertonie, Diabetes mell. II	Dynorm	Abheilung nach Zirkumzision
J.R.	78	G	60	unbekannt	BSG 62/72; Fe 63; Chol 272;Eos 0,56	Rhinitis allergica, Dyshidrot. Ekzeme, Onychodystrophie	Z.n. Herzinfarkt, KHK, Prostataadenom, M. Alzheimer	Harzol, ASS, Isoket 120	Zirkumzision; 5 Jahre später fragl. Rezidiv, Abheilung nach top. Therapie
J.S.	84	G	42	Lotricomb-Cr.	Krea 1,44; Hst 81; a1 in El.-Pho. 1,5	leer	Art. Hypertonie	Dytide H, Nifedipin, ASS	Abheilung nach Zirkumzision
H.S.	66	G, P	ca. 12	unbekannt	BSG 29/59	leer	Z.n. Strumektomie	Euthyrox, ASS	Abheilung nach Zirkumzision
F.S.	54	G	6	keine	Chol 244; chron. Transaminasen- erh. unkl. Genese	Herpes simplex, Psoriasis vulgaris	keine	Mehrfach Tigason bei schweren PSV-Schüben	2 x Biopsie, Zirkumzision abgelehnt. Angebl. Abheilung unter Bädern mit KMnO ₄ & Tannolact
K.S.	82	G, P	4	Top. Steroide, desinfiz. Externa	unauffällig	Tinea pedum	Prostatahyperplasie	Azuprostat N	Zirkumzision, Verlauf danach unbekannt.
H.S.	71	S	8	Top. Steroid	BSG 33/61;T3 7,2 T4 4,1;TSH <0,01	leer	Aortenstenose, V.a. Hyperthyreose, unkl. Magenbeschw.	Zantic, Riopan-Gel, ASS Diazepam 5	Abheilung nach Zirkumzision
H.S.	71	G	ca. 1-2	keine	unbekannt	Allerg.Asthma durch Pollen, Hausstaub. Teleangiectasien	Herzinsuffizienz	„Herzmedikation“, Diuretika	Abheilung nach Zirkumzision
H.T.	37	G, P	8	Versuch mit Lasertherapie	yGT 50; GOT 43; GPT 79;Harns.8,0 Chol 276;ASL 385	Herpes simplex, Verruca vulgaris	Z.n. Lungen-tbc., Z.n. Lungenembolie	keine	Abheilung nach Zirkumzision
K.W.	73	fehlt	48	Top. Steroid	T3 1,4; T4 0,1; TSH 15; MS-AK 1262; TR-AK >405	Basaliom und Lymphom Gesicht, Mycosis fungoides Schulter	Nierencyste li., Herzinfarkt, Autoimmunthyreoiditis	Cedur ret., Godamed, Corangin 40.	Abheilung nach Zirkumzisioni. 2 Jahre später (9/98) verstorben
G.W.	55	G, P	12	Lokalantibiotikum	unauffällig	Atherome Kapill., Verruca vulgaris	Hyperkinetisches Herzsyndrom	(Selectol), ASS	Abheilung nach Zirkumzision

Abkürzungen unter „Lokalisation“: G = Glans penis, S = Sulcus coronarius, P = inneres Präputialblatt.

3.2 Befunde der prospektiven Untersuchung

3.2.1 Alter

An der Hautklinik Darmstadt wurden sechzehn Patienten mit Balanoposthitis plasmacellularis aktuell untersucht. Der jüngste dieser Patienten war 47, der älteste 90 Jahre alt. Das Durchschnittsalter liegt somit bei 61,8 Jahren, der Median zwischen 60 und 61 Jahren.



3.2.2 Ausdehnung

Bei vier Patienten war allein die Glans penis verändert. Bei sechs Patienten zeigten sich Morbus Zoon-Herde an Glans und Präputium.

In zwei weiteren Fällen waren Glans und Sulcus coronarius zugleich befallen und in vier alle drei Lokalisationen.

3.2.3 Dauer

Einer der zehn Patienten gab eine Bestandsdauer über Jahrzehnte an, ein weiterer nur „lange“. Bei drei Patienten lag die Entstehung der Hautveränderungen mehr als zehn Jahre zurück.

In vier Fällen wurden vier und fünf Jahre Dauer angegeben, ein Patient nannte drei, zwei andere zwei Jahre. Etwa 1½ Jahre Dauer gab ein Patient an. In drei Fällen bestand die Balanoposthitis plasmacellularis kürzer als ein Jahr, seit ca. acht Monaten bei einem von ihnen, seit sechs Monaten bei den beiden anderen.

3.2.4 Vorbehandlung

Die vor Diagnosestellung erfolgte Behandlung umfaßte topische Corticosteroide als Mono- oder Kombinationspräparate mit einem Antimykotikum, Gentamycin oder Clioquinol (vier Patienten), lokale Antimykotika (vier Patienten), Desinfizienzien wie Polyvidon-Jod-Lösung (ein Patient) oder Muk-o-Norm-Lösung (drei Patienten), synthetischen Gerbstoff oder KMnO₄-Bäder (je ein Patient).

Bei zwei Patienten waren nur diverse, nicht näher bezeichnete Externa zu erheben, ein weiterer Patient war nicht vorbehandelt.

3.2.5 Auffällige Laborparameteri

Parameter:	Anzahl der Pat.:	Wert / Bereich der Abweichung:
Leukozyten	1	3,6 G/L (–)
Paraprotein	1	IgM λ
Blutzucker (nüchtern)	1	141 mg/100ml
Transaminasen	5	erhöht bis max. γ-GT 127 U/l, GPT 32 U/l.

Bilirubin	1	erhöht bis max. 1,2 mg/100 ml
Harnsäure	1	erhöht bis max. 7,5 mg/100 ml
Blutfette	1	erhöht bis max. 220 mg/100ml (Chol.)

3.2.6 Allgemeine Anamnese hinsichtlich Grund- und Vorerkrankungen außerhalb der Dermatologie/Allergologie

Bei sechs Patienten des Kollektivs bestand eine arterielle Hypertonie. Zwei weitere hatten in der Vergangenheit ein Ulcus ventriculi bzw. duodeni, einer eine Gastritis. Bei zwei Patienten war eine benigne Prostatahyperplasie bekannt, bei einem hatte ein Prostata-Karzinom bestanden. Zwei Patienten litten an einer endogenen Depression.

Weitere, je einmal genannte Erkrankungen waren: Glaukom, Diabetes mellitus Typ 2, Morbus Parkinson, chronische Bronchitis, Asthma bronchiale, Fibromyalgie, Dupuytrensche Kontrakturen, Reizdarmsyndrom, Cholezystolithiasis (die zur Cholecystektomie führte), Hepatitis und Pyelonephritis sowie eine Gerinnungsstörung (Faktor VII-Mangel).

Nur ein Patient gab, für das Krankheitsbild der Balanoposthitis plasmacellularis interessant, eine Phimose an.

Zwei Patienten hatten keinerlei ernsthafte Vor- oder Grunderkrankungen.

3.2.7 Dermatologisch-allergologische Anamnese

Zwei Patienten haben eine Atopie-Anamnese mit atopischem Ekzem oder saisonaler Rhinitis. Ein weiterer Patient hatte früher ein nicht näher bezeichnetes Handekzem. In fünf Fällen war eine Dermatomykose bekannt (vier Patienten mit Tinea pedum und/oder Onychomykose, ein Patient mit Pityriasis versicolor). Ein Basaliom wurde einmal genannt, ebenso ein Erythrasma. Virale Infektionen waren Herpes simplex und Verrucae vulgares bei ein und demselben Patienten. Weitere je einmal

vertretene Dermatosen waren Vitiligo und seborrhoisches Ekzem. Bei sieben Patienten bestanden keinerlei Erkrankungen der Haut oder Hautanhangsgebilde.

3.2.8 Medikamentenanamnese

Wie bei der retrospektiven Untersuchung überwogen auch hier Antihypertensiva und Herz-Kreislauf-Therapeutika. Diese wurden von sechs Patienten eingenommen. Zwei Patienten nahmen prophylaktisch oder therapeutisch ASS ein. Eine Medikation aus neurologisch-psychiatrischen Gründen erfolgte bei drei Patienten. Zwei Patienten nahmen Antacida ein, jeweils einer ein orales Antidiabetikum (Glibenclamid). In einem Falle erfolgte eine topische Glaukomtherapie, in einem anderen wurde ein Dosieraerosol angewendet.

3.2.9 Krankheitsverlauf nach Vorstellung oder Therapie

Dreizehn der sechzehn Patienten des untersuchten Kollektivs unterzogen sich zwischen 1998 und 2000 der Zirkumzision, die kurativ war. Ein Patient berichtete nach etwa einem halben Jahr über rezidivierende Erytheme an der Glans penis, die jedoch bei der klinischen Inspektion nur diskret ausgeprägt und unspezifisch waren und nicht dem Bild der Balanoposthitis plasmacellularis entsprachen. Eine erneute Probiopsie wurde für den Fall des Persistierens vorgesehen, ist bisher aber noch nicht erfolgt.

Die übrigen drei Patienten haben bisher die Zirkumzision abgelehnt.

Einer von ihnen führt inzwischen keine Lokalthherapie mehr durch, der Befund persistiert. Ein weiterer der drei Patienten wendet bedarfsweise ein topisches Antimykotikum an, worunter es stets zu einer Besserung, nicht aber restlosen Abheilung kommt; der Verlauf ist chronisch-rezidivierend. Der dritte Patient schließlich praktiziert eine andauernde Reposition des Präputiums, wodurch er fast eine Abheilung des Morbus Zoon erreicht hat.

3.2.10 Bakteriologische Untersuchung

Die im Abschnitt zur Methode beschriebene Untersuchung konnte bei vierzehn der sechzehn Patienten durchgeführt werden, zumeist im Rahmen des stationären Aufenthalts zur Zirkumzision nach vorheriger bioptischer Diagnosestellung. Bei einem dieser vierzehn Patienten wurde Abstrichmaterial im Rahmen der Probiopsie gewonnen, somit der vorgegebenen Methode genügt. Die Zirkumzision hat der Patient jedoch abgelehnt.

Die zwei verbliebenen Patienten lehnten die Zirkumzision ebenfalls ab, nachdem die Diagnose bereits vor Beginn dieser Untersuchung histologisch gestellt war. Eine erneute Biopsie wurde gleichfalls nicht gewünscht, so daß hier nur ein einfacher Abstrich von der Oberfläche der Effloreszenzen erfolgen konnte, jedoch keine Entnahme von Gewebspartikeln. Im Falle des oben beschriebenen Patienten mit reponiert belassenem Präputium waren zudem klinisch kaum noch pathologische Veränderungen zu erkennen. In seinem Fall erbrachte der oberflächliche Abstrich den Nachweis von *Propionibacterium acnes*, in dem anderen kein Wachstum von Anaerobiern. Wegen der methodischen Abweichung konnten diese Patienten jedoch für die Auswertung nach den gesetzten Kriterien nicht herangezogen werden.

Aus dem gewonnenen Abstrich- und Gewebematerial der vierzehn untersuchten Patienten konnten in zehn Fällen anaerobe Bakterien angezüchtet werden; dies entspricht 71,4%.

Es fanden sich eine Mischflora aus drei (zwei Patienten) oder zwei (vier Patienten), in vier Fällen das Wachstum von nur einer Anaerobier-Spezies.

In sieben Kulturen konnten *Peptococcus*-, in sechs *Prevotella*-, in je zwei *Fusobacterium*- und *Propionibacterium*-Spezies nachgewiesen werden. Differenziert werden konnten *Prevotella ureolytica*, *P. bivia*, *P. intermedia*, *P. melaninogenica* und *Porphyromonas asaccharolytica*.

Prospektive Untersuchung

Name	Alter	Lokalisation	Dauer (Mon.)	Vorbehandlung	Hautanamnese	allgem. Anamnese	Medikamente	Abstrich	Bemerkungen
T.B.	70	G, P	6	MukONorm	leer	Art. Hypertonie, Z.n. Prostata-Ca.	Enahexal, Querto	Peptococcus sp., Prevotella ureolytica	Zirkumzision 9/02
E.B.	57	G, P	6	unbekannt	Erythrasma, Onychomykose, Tinea pedum	leer	keine	Kein Wachstum von Anaerobiern	Zirkumzision 99
V.C.	63	G, P	> 240	top. Antimykotika	Onychomykose, Vitiligo, Tinea inguinalis	Ulcus duodeni, Asthma bronch., Benigne Prostata-hyperplasie	Maaloxan, Afonilum ret., Agapton, Ditec-Daer.	Kein Wachstum von Anaerobiern.	Zirkumzision 3/99
R.F.	47	G, P	24	top. Steroide	leer	Cholezystolithiasis	ASS	Peptococcus sp.	Zirkumzision 00
G.G.	50	G, P, S	24	unbekannt	leer	Faktor VII-Mangel, Hep.A, Hypertonie, Gastritis	Bisomerck, Pantozol, Legalon	Kein Wachstum von Anaerobiern	Zirkumzision 8/02
W.H.	61	G, P	Jahr-zehnte	Top. Steroide, Lotricomb, Tannosynt	leer	Glaukom, Varikosis	Ophthalmika	Peptococcus sp. Prevotella bivia	Zirkumzision 01
J.H.	90	G	36	MukONorm, Teil-zirkumzision 1999	Seborrh. Keratosen	Hypertonie	Nitrendipat, Rantudil	Fusobacterium sp.	Zirkumzision 02
G.J.	47	G, S	18	top. Antimykotika	leer	Hypertonie	ß-Blocker	Peptococcus sp.	Zirkumzision 01
A.K.	57	G, P, S	> 48	Diprogenta-Cr. Betaisodona, MukONorm-Bäder	Herpes simplex, Seborrh. Ekzem, Verruca vulgaris, Tinea ped./ Onychomykose	Art. Hypertonie, ProstatahyperplasieZ .n. Cholezyst-ektomie	Concor, Talso	Prevotella bivia, Prevotella intermedia, Peptococcus-sp.	Zirkumzision 1998
F.K.	61	G, P	„lange“	Fucidine, MukONorm, Nystaderm	Tinea pedum	Hypertonie, Depression, Dupuytren-Kontrakturen	Accuzide, Captobeta cor, Hypnorex ret.	Peptococcus sp. Propionibact. acnes Streptococcus bovis	Zirkumzision 00
K.Ö.	78	G, S	> 60	keine	Basaliom Nase, Atop. Dermatitis Stukrokeratosen, Tinea pedum	Diabetes mell. II, Z.n. Hepatitis A, Pylonephritis und Ulcus ventr.	Glibenclamid 1,75; Remestan mite (b. Bed.)	Prevotella melaninog., Propionibact. acnes	Zirkumzision
R.P.	47	G, P, S	> 48	Advantan, Clotrimazol	Intertrigo	Saisonale Rhinokonjunktivitis allergica	keine	Kein Wachstum von Anaerobiern	Zirkumzision 01
C.P.	77	G	8	Div. Externa	leer	Phimose, M.Parkinson	Madopar dep., Atosil	Prevotella intermedia	Zirkumzision
U.S.	60	G,P	48	top. Antimykotika	leer	V.a. Fibromyalgie	ASS	Porphyromonas asaccharolytica, Peptostreptococcus-sp., Fusobacterium-sp.	Biopsie mit Gewebematerial für Kultur. Keine Zirkumzision

E.S.	73	G	> 120	Locacorten-Vioform-Paste, Betailsodona, KmNO ₄ -Bäder	Vor über 10 J. Handekzem	Chron. Bronchitis, Endog. Depression, Reizdarmsyndrom	Quilonum, Lexotanil, Aponal	Kein Wachstum von Anaerobiern	Keine Zirkumzision. Kein Gewebe, nur Watteträger-Abstrich
L.Z.	50	G	> 120	Div. Externa	Pityriasis versicolor	leer	keine	Propionibacterium acnes	Keine Zirkumzision, belässt Vorhaut immer reponiert, dadurch fast Abheilung! Kein Gewebe, nur Watteträger-Abstrich

Abkürzungen unter „Lokalisation“: G = Glans penis; S = Sulcus coronarius; P = inneres Präputialblatt.

4 DISKUSSION

4.1 Forschungsstand

Die Balanitis plasmacellularis Zoon stellt eine eher seltene Diagnose in der dermatologischen oder urologischen Praxis dar. Genaue Häufigkeitsangaben fehlen in der Literatur. In den dermatologischen Standardwerken finden sich oft knappe Angaben [Braun-Falco et al. 1995], z.T. nur in Form weniger Zeilen, die unter den Differentialdiagnosen der Erythroplasie abgehandelt werden [Fritsch 1988, Steigleder 1992]; gelegentlich fehlt die Erwähnung des Krankheitsbildes ganz [Serry 1992].

Daher soll in der Folge der aktuelle Forschungsstand anhand der existierenden Literatur zur Balanoposthitis plasmacellularis zusammenfassend referiert werden.

Als Zoon in seiner grundlegenden Publikation 1952 ein eigenes Krankheitsbild in Abgrenzung zur schon 1911 von Queyrat charakterisierten Erythroplasie definierte, erwähnte er auch zwei vorangegangene Beschreibungen von „Erythroplasie“, die jedoch entscheidende Abweichungen aufwiesen [Van Schouwen 1938, Sachs u. Sachs 1948]: Sowohl in diesen frühen Arbeiten wie auch in den Untersuchungen von Zoon wurde histologisch eine plasmazelluläre Entzündung ohne jeglichen Hinweis auf (Prä-)Malignität (erhöhte Mitosenrate, Kernatypien) gesehen. Dieser für die Therapie und Prognose so entscheidende Faktor ließ das Postulat einer neuen Krankheitsentität gerechtfertigt erscheinen.

Zoon zeigte anhand von acht männlichen Patienten zwischen 24 und 74 Jahren die typischen Merkmale der „Balanoposthitis chronica circumscripta benigna plasmacellularis“ genannten Erkrankung auf:

- höheres Lebensalter (sechs Patienten sind älter als 58 Jahre)
- charakteristische Histologie
- das Fehlen einer malignen Entartung
- hohe Chronizität (spezielle Anamnesen bis zu zwanzig Jahren)
- die fehlende Korrelation zu sexuell übertragbaren oder anderen Erkrankungen
- die Therapieresistenz der Veränderungen.

Alle Patienten Zoons waren nicht zirkumzidiert, doch nur ein Patient wies eine leichte Phimose auf. Eine Abheilung konnte auch unter Radiatio (Röntgen-Kontakt-Bestrahlung) nur in einem Fall erreicht werden.

Anhand seiner Beobachtungen an einem einzelnen Patienten versuchte Nödl [1954] möglichst sichere Kriterien für eine klinische Unterscheidung von Balanoposthitis plasmacellularis und Erythroplasie zu erarbeiten. Darüberhinaus gab er eine detaillierte Beschreibung der histologischen Merkmale und ergänzte sie um den Fund von Hämosiderinablagerungen, sudanophilen Körnern in den Kapillarendothelzellen und Wucherung des retikulären perivasalen Keimgewebes. Nödl interpretierte seine Erkenntnisse als Anzeichen einer lokalen Perfusions- und Permeabilitätsstörung der Kapillaren und vermutete eine besondere Stoffwechsellage, ohne dies jedoch nachweisen zu können. Auch spekulierte er über Zusammenhänge mit Testosteronmangel und erwog eine Substitutionstherapie, wie sie bei sklerosierenden Balanitiden schon angewandt wurde. Wichtiger jedoch ist die erstmalige Erwähnung der Bedeutung des Präputiums resp. einer Phimose und der Hinweis, daß Balanitiden und Erythroplasie bei Völkern mit ritueller Beschneidung nicht anzutreffen seien.

Seit Mitte der fünfziger Jahre haben sich Beobachtungen von klinisch, histologisch und prognostisch mit dem Morbus Zoon übereinstimmenden Krankheitsbildern gehäuft, die unterschiedliche Lokalisationen und auch das weibliche Geschlecht betreffen. Zum Teil traten diese Fälle isoliert auf, zum Teil koinzidierten sie mit einer vorliegenden Balanoposthitis plasmacellularis.

Differenten Lokalisationen sind die Vulva [Garnier 1954, Zoon 1955, Hornstein 1960, Grimmer 1967], die Wangenschleimhaut [Nikolowski und Wiehl 1955] der Gaumen [Nikolowski 1956], das Zahnfleisch [Glauser et al. 1963] und die Lippen [Luger und Moldenhauer 1966].

Bei einem Patienten koinzidierte eine Conjunctivitis plasmacellularis mit einem histologisch gesicherten Morbus Zoon [Korting und Theisen 1963]; bei zwei Patienten eine Gingivitis plasmacellularis [Hedin et al. 1994].

Als Zusammenfassung all dieser Krankheitsentitäten schlug Schuermann [1960] den Begriff der „Plasmocytosis circumorificialis“ vor.

Nikolowski und Wiehl beschrieben 1955 zwei Fälle von Morbus Zoon, wobei in einem Fall anamnestisch eine Verletzung des Penis vorausgegangen war. Bei dem anderen Patienten fanden sich histologisch in der Tiefe des plasmazellulären Infiltrats Reaktionszentren, die von den Autoren als Stütze ihrer These einer exogen-traumatischen Pathogenese interpretiert wurden.

Des weiteren berichteten sie über einen dritten Fall, bei dem sich eine klinisch und feingeweblich dem Morbus Zoon entsprechende Veränderung im Bereich der Wangenschleimhaut fand (Pareitis plasmacellularis). Hierbei waren Anzeichen einer umschriebenen Fremdkörperreaktion zu erkennen, die ebenfalls im Sinne eines Hinweises auf exogene Noxen (Pfeifenrauchen) gedeutet wurden.

Korting und Theisen unternahmen 1963 anhand eines Falles von plasmazellulärer Balanitis und Conjunctivitis den Versuch einer nosologischen Einordnung als reticuläre Hyperplasie. Dabei orientierten sie sich an dem aus der Ophthalmologie bekannten Begriff des „Plasmoms“ [Pascheff 1908].

Hatte Zoon selbst noch keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der von ihm beschriebenen Dermatose und dem Vorhandensein des Präputiums oder einer Phimose bemerkt, so häuften sich in der Folge die Hinweise, daß die Balanoposthitis plasmacellularis ausschließlich bei unbeschnittenen Männern auftritt.

Dieser ätiologisch wie therapeutisch gleichermaßen wichtige Aspekt fand sich zuerst in einem amerikanischen Lehrbuch: „curable only by circumcision“ [Sutton 1956]. Spätere Untersuchungen haben die Richtigkeit dieses Hinweises bestätigt [Eberhartinger und Bergmann 1971, Souteyrand und Wong 1981, Sonnex et al. 1982] und zur Empfehlung der Zirkumzision als therapeutisches Mittel der Wahl geführt [Ferrandiz und Ribera 1984].

Einzig die in den letzten Jahren immer größeren therapeutischen Stellenwert einnehmende Lasertechnologie scheint der klassischen Zirkumzision vergleichbare Resultate erzielen zu können. Als methodische Variante wurde die Zirkumzision mittels CO₂-Laser durchgeführt [Aynaud et al. 1995]. Neuartig im eigentlichen Sinne jedoch waren Therapieversuche durch Ablatio der Morbus Zoon-Herde mittels CO₂-, Kupferdampf- oder Neodym:YAG-Laser ohne Zirkumzision. In einem Fallbeispiel (CO₂-Laser) konnte eine während des zweijährigen Follow-ups rezidivfreie Abheilung erzielt werden [Baldwin und Geronemus 1989]. Von fünf mit CO₂-Laser therapierten

Patienten einer neueren Studie wiesen zwei ein Rezidiv nach einem bzw. drei Jahren auf, die übrigen drei Patienten blieben über sechs Jahre rezidivfrei [Retamar et al. 2003]. Auch die Behandlung mit Kupferdampf-Laser führte in einem Fall zu einer Abheilung, nach sieben Monaten jedoch zu einem gering ausgeprägten Rezidiv [Haedersdahl und Wulf 1995]. Über einen Langzeiterfolg nach Ablatio mittels Erbium:YAG-Laser bei einem Patienten wurde ebenfalls berichtet [Albertini et al. 2002].

Zuvor hatten verschiedene andere Therapieformen zu keinen befriedigenden Resultaten geführt: entweder kam es nur zu einer Besserung des Befundes, jedoch keiner restlosen Abheilung; oder aber es konnte eine scheinbare Abheilung erzielt werden, der jedoch nach Therapieabschluß ein baldiges Rezidiv folgte.

Zu diesen frustrierten Versuchen gehörten die Röntgen-Kontaktbestrahlung [Zoon 1952, Nikolowski und Wiehl 1955], die Anwendung der unterschiedlichsten anti-inflammatorischen, antimikrobiellen und adstringierenden Externa [Nödl 1954, Brodin 1980, Stern und Rosen 1980], die Empfehlung einer Testosteronsubstitution [De Graciansky 1954, Nödl 1954], die Elektrokoagulation [Garnier 1957] sowie die systemische Gabe von Benzathin-Penicillin [Sehgal et al. 1973] oder Griseofulvin [Gerbig und Hunziker 1994]. Bei dem entsprechenden Krankheitsbild des weiblichen Genitales (Vulvitis plasmacellularis) hat sich außer der Lokalthherapie mit Triamcinolon-Salbe [Grimmer 1967] oder Clobetason-Creme [Kavanagh et al. 1993] die intraläsionale Applikation einer Triamcinolon-Kristallsuspension [Mensing und Jänner 1981] etabliert.

Nachdem die frühen Fallbeschreibungen plasmazellulärer Balanoposthitis zu ätiologischen Faktoren eher zurückhaltend oder induktiv anhand einzelner histologischer Merkmale Stellung genommen hatten, wurden in den letzten zwei Jahrzehnten vermehrt gezielte Untersuchungen zur Frage der Pathogenese vorgenommen.

Hierbei besteht weitgehender Konsens in der Annahme eines multifaktoriellen Geschehens, wobei dem spezifischen lokalen Milieu des Präputialraumes begünstigende Bedeutung zuerkannt wird. Immer wieder werden Wärme, Feuchtigkeit, Reibung bzw. Traumatisierung und mangelnde Genitalhygiene als Trigger-Faktoren angeführt [Grimmer 1967, Souteyrand 1981, Yoganathan et al. 1994, Davis und Cohen 1995].

Darüberhinaus gelten zahlreiche Studien der neueren Zeit der Suche nach einem auslösenden infektiösen Agens.

Gestützt auf Forschungsergebnisse zur Entstehung des Cervixcarzinoms [Pratt-Thomas 1961] schlug Montgomery [1967] das Mycobacterium smegmatis als möglichen Auslöser „benigner und maligner Erythroplasien“ vor. Diese These wurde in der Folge von mehreren Autoren zitiert [Souteyrand et al. 1981, Murray et al. 1986, Toonstra und van Wichen 1986, Scurry et al. 1993]. Die Resultate einer bakteriologischen Untersuchung hinsichtlich der Pathogenität von M. smegmatis [Wallace et al. 1988] und die negativen Kultivierungsversuche dieses Erregers in drei Fällen [Yoganathan et al. 1994] sprechen jedoch gegen dessen ätiologische Relevanz für den Morbus Zoon.

Als bakterielle Verursacher von Balanitiden sind des weiteren Anaerobier, besonders Bacteroides-Spezies beschrieben worden. Von hundert untersuchten Fällen mit der allgemeinen Diagnose „Balanitis“ des Zentrums für sexuell übertragbare Erkrankungen in Paris waren acht durch Anaerobier ausgelöst [Abdennader et al. 1995]. Britische Studien wiesen bei 29 von 104 Balanoposthitis-Patienten Anaerobier, insbesondere Bacteroides-Spezies nach [Ewart Cree et al. 1982], bzw. in 76% eines Patientenkollektivs mit Balanoposthitis gegenüber 21% einer gesunden Kontrollgruppe [Masfari et al. 1983]. Für einen Zusammenhang zwischen kutaner oder mukokutaner Anaerobierbesiedelung und plasmazellulären Entzündungsreaktionen gibt es bisher jedoch erst einen Literaturhinweis [Hedin et al. 1994]: hierbei konnte bei einem von zwei Patienten mit koinzidierender Gingivitis und Balanoposthitis plasmazellularis im Abstrich von beiden Lokalisationen Bacteroides melaninogenicus kultiviert werden.

Nachdem die Bedeutung der Humanen Papillomviren (HPV) für die Entstehung zahlreicher Dermatosen erkannt worden war, galt deren Nachweis auch die Aufmerksamkeit in Hinblick auf Balanitiden. In zwei Studien konnten verschiedene HPV-Typen mittels In-Situ-Hybridisierung und Polymerase-Chain-Reaction (PCR) nachgewiesen werden. Allerdings waren in sämtlichen untersuchten Fällen die Hautveränderungen schon a priori durch positiven Essigsäuretest und charakteristische Histologie (Hyper- und Parakeratose, Akanthose, Koilocytose) als vermutlich viral verursacht erkannt worden [Wikström et al. 1994, Birley et al. 1994]. Zuvor hatte bereits die erste elektronenmikroskopische Darstellung der

plasmazellulären Balanoposthitis keinerlei Hinweis auf Viruspartikel gezeigt [Leonforte 1981]. Und in einer neueren Untersuchung mittels PCR an 22 Präparaten von histologisch gesichertem Morbus Zoon konnten ebenfalls keine HPV-Sequenzen gefunden werden [Kiene und Fölster-Holst 1995].

Zwischen 1981 und 1990 wurden drei immunhistochemische Studien des plasmazellulären Infiltrats bei Morbus Zoon vorgelegt. Die erste wies mittels direkter Immunfluoreszenz in drei von vier Fällen überwiegend IgA-, weniger IgG-produzierende Plasmazellen nach und in einem Fall mit auffallend spärlichem Infiltrat gar keine Immunglobulinproduktion [Dupre et al. 1981]. Die zweite Studie zeigte mit Peroxidase-Antiperoxidase-Methode in allen neun untersuchten Fällen ein Überwiegen von IgG-positiven Plasmazellen gegenüber IgA- und IgD-positiven [Toonstra und van Wichen 1986]. Beide Arbeiten kommen zu dem Schluß, daß eine gutartige unspezifische Entzündungsreaktion bzw. eine unspezifische polyklonale B-Zell-Stimulation, wie z.B. bei einer persistierenden Infektion vorliege.

Hiervon weichen Ergebnis und Interpretation der dritten Studie allerdings ab: bei einem einzelnen Fall von Morbus Zoon wurde mittels direkter Immunfluoreszenz erstmals auch nach IgE-positiven Plasmazellen gesucht und ein Überwiegen dieser gegenüber allen anderen Immunglobulinklassen bemerkt. Anlässlich dieses Befundes stellten die Autoren Überlegungen zu einem Zusammenhang mit IgE-vermittelten immunologischen Vorgängen bei der allergischen Sofortreaktion oder der atopischen Dermatitis an [Masayuki et al. 1990].

Auch ein begünstigender Effekt von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus wurde erwogen oder schien sich anhand von Untersuchungsergebnissen abzuzeichnen [Braun-Falco 1995, Kastner et al. 2000].

Altmeyer [1998] hebt nach einer Untersuchung von 53 Patienten mit Morbus Zoon hervor, daß auch andere entzündliche Dermatosen wie Psoriasis oder Lichen ruber histologische Merkmale einer plasmazellulären Entzündungsreaktion zeigen können.

Über die genannten Arbeiten hinaus existieren noch zahlreiche Untersuchungen, meist anhand von Einzelfällen, die über die Kasuistik hinaus jedoch den bereits

bekannten und beschriebenen ätiologischen und therapeutischen Aspekten keine neuen Erkenntnisse hinzufügen.

Einige dieser Arbeiten trugen zu der Erkenntnis bei, daß der Morbus Zoon keinesfalls eine Erkrankung ausschließlich des höheren Lebensalters ist: es finden sich Fallbeschreibungen von 20-jährigen [Strani et al. 1967 und Seghal et al. 1973], 21-jährigen [Malan 1988], 22-jährigen [Kornelishin et al. 1988] und 24-jährigen Männern [Kumar et al. 1995]; der jüngste in der Literatur beschriebene Patient war gar nur zwölf Jahre alt [Arango Toro et al. 1990].

Andere Autoren stellen Sonderformen oder Overlap-Phänomene mit anderen Krankheitsbildern vor. So wurde eine ulceröse Verlaufsform mit begleitender inguinaler Lymphadenitis bei einem 24-jährigen Patienten beschrieben [Helle 1972]; spezifische klinische Erscheinungsformen, wie ein papillomatöser Aspekt mit Hämorrhagien und Nekrosen [Amerio et al. 1975], eine stark proliferative Form mit ausgedehnten präputialen Vegetationen [Dupre und Schnitzler 1977] sowie eine noduläre Form [Crudeli et al. 1986]. Ein histologisch abweichendes Bild mit vorwiegend lymphozytärem Infiltrat, Ablösung der Epidermis in toto, sowie multiplen Gefäßanomalien, Kapillarthrombosen und Einblutungen wird als „lichenoid, teleangiektatische und purpuriforme Balanitis“ beschrieben [Jonquieres und Lutzky 1980]. Und ein Überwiegen vaskulärer Defekte findet sich auch bei einem als Mischbild aus plasmazellulärer Balanitis und Lichen aureus charakterisierten Fall [Kossard et al. 1989].

In der letzten Zeit wurde wiederholt über Fälle berichtet, die das seit der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes konsensuelle Postulat der Benignität der Balanoposthitis plasmacellularis zu relativieren scheinen. In einem Fall ging ein Morbus Zoon einem Peniskarzinom voraus [Joshi 2000], in einem anderen zeigte sich die wiederholt histologisch gesicherte plasmazelluläre Balanoposthitis ungewöhnlicherweise auch therapieresistent nach Zirkumzision, und es wurde nach über zwanzigjähriger Krankheitsdauer eine Erythroplasie de Queyrat diagnostiziert und entsprechend behandelt [Davis-Daneshfar und Trueb 2000].

4.2 Kritik der Methode und Fehlerquellen

Die durchgeführte prospektive Untersuchung wird in ihrem Resultat, wie auch in dessen Bewertung im wesentlichen durch zwei Faktoren limitiert oder relativiert. Im einen Falle handelt es sich um ein rein „technisches“ Problem, nämlich die Schwierigkeit der Anaerobierkultivierung; im anderen Falle stehen intraindividuelle Aspekte im Vordergrund.

In einer Sauerstoffatmosphäre ist bei dem Versuch der Anzucht insbesondere obligater Anaerobier wie *Peptococcus*- oder *Prevotella*-Spezies naturgemäß mit falsch negativen Ergebnissen zu rechnen. Hinsichtlich geeigneter Nährmedien liegen entsprechende Erfahrungen vor. Voraussetzung für ein Wachstum von Anaerobiern ist jedoch die rasche Verbringung des gewonnenen Materials auf diese Nährmedien und die umgehende Erzeugung einer Gasatmosphäre sowie die anschließende Aufbewahrung bei Körpertemperatur. Fehler können hier in einer zeitlichen Verzögerung der Probenverarbeitung unter operativen Bedingungen (Zirkumzision), einer ungenügenden Funktion des Katalysators, Undichte des Gasbehälters oder beim anschließenden Transport zum Labor liegen. Hieran ist bei Betrachtung der vier mißlungenen Kultivierungsversuche zu denken.

Hinzu tritt die meist habituelle Vorbehandlung der chronischen Hautveränderungen mit lokal desinfizierenden Externa, die, bis kurz vor den Zeitpunkt der Probengewinnung erfolgt, das Resultat entsprechend beeinflussen kann.

Überleitend zum zweiten genannten Problem ist zu erwähnen, daß ein oberflächlicher Watteträger-Abstrich von den Effloreszenzen allein sich zur Anzucht von Anaerobiern einerseits als ungenügend erwiesen hat wegen des hier vorliegenden unvollständigen Sauerstoffabschlusses an der Hautoberfläche im Präputialraum, andererseits das mögliche Gelingen des Nachweises von zweifelhafter Bedeutung wäre, da die genannten und vorgefundenen Anaerobierarten zur Normalflora von Haut und Schleimhaut gehören, denen eine mögliche pathogenetische Bedeutung erst nach dem Eindringen und der Ausbreitung im Gewebe zukommt [Kayser *et al.* 1986]. Die Gewinnung von Gewebsmaterial war somit unerläßlich, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Diese Erkenntnis muß bei der Würdigung des zweiten, komplexeren Aspekts mitberücksichtigt werden.

Der Genitalbereich und seine Erkrankungen sind bei den meisten Menschen mehr oder weniger stark schambesetzt, woher ja auch die Bezeichnung „Schambereich“ rührt. Hinzu treten jedem ärztlich Tätigen bekannte Ängste der Patienten vor selbst kleinsten Eingriffen in diesem Bereich, die ein diagnostisches oder therapeutisches Vorgehen erheblich erschweren können. Es überwiegen Angst vor Schmerzen, vor Verstümmelung oder bleibender Einschränkung des Sexuallebens. Hier liegen auch die Gründe für das Ablehnen der Zirkumzision durch an Balanoposthitis plasmacellularis erkrankte Patienten, auch wenn ihnen diese Therapie als kurativ vorgestellt wird. Nicht selten werden jahrelange chronisch-persistierende oder -rezidivierende, störende Hautveränderungen in Kauf genommen. Selbst der Gewinnung einer Probebiopsie stimmt der Patient meist nur dann zu, wenn differentialdiagnostische Erwägungen und der notwendige Ausschluß einer Präkanzerose eine Art stärkere Angst erzeugen. Ist die Dignität der Erkrankung gesichert, wird dann nicht unbedingt mehr eine Heilung erwünscht, wie dies auch bei acht Patienten der retrospektiven und drei Patienten der prospektiven Untersuchung der Fall war.

Die immer wieder gestellten Fragen nach einer erhöhten Sensibilität der Glans nach Zirkumzision, bzw. einer verminderten sexuellen Empfindungsfähigkeit nach allmählicher Adaption an diesen Zustand erfordern eine äußerst einfühlsame und zeitaufwendige Gesprächsführung seitens des behandelnden Arztes, nicht selten sein Überzeugungs-, manchmal sein Überredungstalent.

Aus dieser Problematik ergibt sich für die vorliegende Untersuchung der zweite, einleitend als intraindividuell bezeichnete Aspekt.

Nach Sicherung der klinischen Diagnose durch Biopsie waren drei Patienten nicht zu einer Zirkumzision bereit zwei von ihnen fielen somit ganz aus der mikrobiologischen Untersuchung heraus. Bei einem konnte im Rahmen der Probebiopsie ausreichend Gewebe für die Anaerobier-Kultur gewonnen werden. Zu einer erneuten Biopsie nach Diagnosestellung „aus Forschungsgründen“ ließen sich keine Patienten mehr gewinnen.

In diesem Zusammenhang ist auch das Problem der fehlenden gesunden Kontrollgruppe anzuführen. Wenn schon beim Vorliegen einer manifesten chronischen Dermatoe des Genitalbereichs die genannten Schwierigkeiten mit der Patienten-Compliance bei diagnostischen und/oder therapeutischen Eingriffen aufgetan haben,

war mit einer entsprechenden Bereitschaft Hautgesunder, sich einer Probebiopsie zu unterziehen nicht zu rechnen.

Fraglich bleibt auch, inwieweit die Möglichkeit bestanden hätte, für diese Kontrollgruppe Patienten mit anderen penilen oder präputialen Dermatosen wie Lichen sclerosus, Lichen ruber, Ekzem oder Psoriasis der Glans quasi en passant heranzuziehen, da nicht ausgeschlossen werden kann, daß auch für diese und andere Erkrankungen des Präputialraumes, die durch Zirkumzision gebessert oder geheilt werden können, eine Besiedelung mit Anaerobiern einen wichtigen Triggerfaktor darstellt. So konnte im Rahmen dieser Untersuchung zum Beispiel bei einem Patienten mit allen klinischen und Verlaufsmerkmalen einer Balanoposthitis plasmacellularis im Abstrich eine Anaerobierbesiedelung nachgewiesen werden, die Histologie erbrachte jedoch den Befund eines Lichen ruber erosivus, womit der Patient natürlich aus der Studie ausgeschlossen wurde.

Zur Frage des Vorhandenseins von Anaerobiern im Präputialbereich gesunder Männer existiert eine Untersuchung, die einen Anhaltspunkt geben mag. In ihrer Publikation über „Anaerobes in genitourinary infection in men“ [1983] nennen Masfari et al. eine gesunde, unzirkumzidierte Kontrollgruppe, bei der in 21% Anaerobier isoliert werden konnten. Zum Vergleich: bei Patienten mit Balanoposthitis allgemein wurden in 76%, bei denen mit unspezifischer Urethritis in 67% und bei denen mit Balanoposthitis und unspezifischer Urethritis in 95% der Fälle Anaerobier, insbesondere Prevotella-Spezies angezüchtet.

Zuletzt sei noch erwähnt, daß die Zirkumzision bei den dreizehn Patienten, die sich ihr unterzogen, zur Abheilung des Morbus Zoon geführt hat, mithin eine Wiederholung der Abstrichdiagnostik im Falle der vier Patienten, bei denen möglicherweise aus technischen Gründen die Anaerobieranzucht mißlungen war, nicht mehr erfolgen konnte.

4.3 Grundlagen der Untersuchung

Im folgenden soll kurz dargelegt werden, welche Vorüberlegungen und Schlüsse aus bisherigen Untersuchungen dazu geführt haben, für diese Arbeit den Nachweis von Anaerobiern als möglichen pathogenetischen (Ko-)Faktor bei der prospektiven Untersuchung in den Mittelpunkt zu rücken.

Plasmazellen, die das histologische Substrat einer plasmazellulären Entzündungsreaktion bilden, sind Teil des spezifischen Abwehrsystems. Sie entstehen aus reifen B-Lymphozyten nach Antigenkontakt und Interaktion mit T-Helfer-Zellen direkt über Ausbildung von Immunblasten oder indirekt im Rahmen von Lymphfollikeln und Ausbildung von Gedächtniszellen, die bei erneutem Antigenkontakt zu Plasmazellen differenzieren. Durch die Produktion der Immunglobuline sind sie Teil der humoralen Immunantwort [Leonhardt 1985].

Zwar gestattet das histomorphologische Vorhandensein einer plasmazellulären Entzündungsreaktion es nicht ohne weiteres, daraus einen kausalen Rückschluß auf ein infektiöses Agens zu ziehen. Daß ein plasmazelluläres Infiltrat vielmehr eine unspezifische Reaktion auf eine Vielzahl möglicher Stimuli darstellen kann, wurde schon in früheren Untersuchungen wiederholt hervorgehoben [Grimmer 1967, Dupre et al. 1981, Toonstra und van Wichen 1986, Yoganathan 1994] und neuerdings durch die Arbeiten von Altmeyer [1998] und Weyers et al. [2002] bestätigt. Letztere haben darauf hingewiesen, daß auch bei anderen chronisch-entzündlichen Dermatosen des Präputialraumes zumindest zeitweise ein plasmazellreiches Infiltrat bestehen kann.

Dennoch stellt die Suche nach einem durch entsprechende Milieufaktoren begünstigten infektiösen Auslöser oder Trigger zumindest eine der denkbaren Fragestellungen dar, die an das plasmazelluläre Infiltrat geknüpft werden können, und die durch entsprechende Vorarbeiten unter dem Postulat eines „unbekannten infektiösen Agens“ gerechtfertigt erscheint [Montgomery 1967, Souteyrand et al. 1981, Ewart Cree et al. 1982, Toonstra und van Wichen 1986, Hedin et al. 1994, Yoganathan et al. 1994, Mallon et al. 2000]. So erschien es von besonderem wissenschaftlichen Interesse, dieses „unbekannte“ Agens, soweit gegeben, kenntlich zu machen.

Der spezielle Blickpunkt der vorliegenden Untersuchung ergab sich dabei unter Berücksichtigung bereits publizierter Resultate.

Nachdem eine virale Infektion ausgeschlossen war [Leonforte 1981, Kiene und Fölster-Holst 1995] haben sich mehrere Untersuchungen auf eine bakterielle Genese des Krankheitsbildes konzentriert. 1994 wurde von Hedin et al. *Bacteroides melaninogenicus* (*Prevotella melaninogenica*) aus Effloreszenzen bei zwei Patienten isoliert, die sowohl eine Gingivitis als auch eine Balanitis plasmacellularis aufwiesen. Die Kultivierung von *Mycobacterium smegmatis* gelang im selben Jahr durch Yoganathan et al. in drei untersuchten Fällen nicht. Zuletzt teilte Edwards [1996] mit, daß im Rahmen einer Studie an Patienten mit chronischer Balanoposthitis, also nicht allein der Balanoposthitis plasmacellularis, in 76% *Bacteroides* (*Prevotella*)-Spezies isoliert werden konnten.

Eine Mykose, die bei Erstmanifestation einer Balanoposthitis die nächstliegende Verdachtsdiagnose in der dermatologischen Praxis darstellt, kann durch einfache Abstrichuntersuchung initial, wie auch durch den feingeweblichen Befund in der PAS-Färbung rasch ausgeschlossen werden; zudem bestehen sichere antimykotische Therapieoptionen, die den typischen chronischen Verlauf des Morbus Zoon nicht zulassen. Nicht zuletzt hat sich bei einer früheren Untersuchung die Anwendung von Griseofulvin zur Therapie der Balanoposthitis plasmacellularis als wirkungslos erwiesen [Gerbig und Hunziker 1994].

Auch die Teilerfolge mit einer desinfizierenden oder antibiotischen Lokalthherapie und die Sanierung durch Zirkumzision sprechen ex iuvantibus für ein unter bestimmten begünstigenden Milieufaktoren gedeihendes infektiöses Agens.

Ansonsten wäre weder unter Anwendung lokaler Desinfizienzien, Antibiotika oder Antimykotika noch nach der Zirkumzision mit einer Besserung oder Abheilung zu rechnen. Da zudem bei Annahme eines aeroben Auslösers nicht einzusehen ist, warum gerade das durch Zirkumzision geschaffene sauerstoffzugänglichere und -reichere Milieu zur raschen Abheilung führen sollte, schränkt sich unter diesem Aspekt und Berücksichtigung der genannten Voruntersuchungen der Verdacht auf ein zugrundeliegendes anaerobes Keimspektrum ein.

Die früh aufgestellte These über die Bedeutung von „Mikrotraumata“ [Nikolowski und Wiehl 1955] ist hingegen zu relativieren, da die zirkumzidierte Glans solchen Reizungen sicher in höherem Maße ausgesetzt ist, als die durch das Präputium

geschützte, mithin ebenfalls kaum mit einer Abheilung nach Zirkumzision zu rechnen wäre.

4.4 Diskussion der Ergebnisse für ein pathogenetisches Konzept

4.4.1 Bewertung der Ergebnisse für das Gesamtkollektiv (A+B) unter Berücksichtigung der Erkenntnisse vorangegangener Untersuchungen

Die Balanoposthitis plasmacellularis wurde bisher stets als Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters charakterisiert [Zoon 1950, Souteyrand 1981, Yoganathan 1994, Kumar 1995 u.ö.]. Bereits die ersten drei von Zoon vorgestellten Patienten waren zwischen 58 und 74 Jahren alt. Die in der Folge beschriebenen Einzelfälle von Morbus Zoon bei einem 12-jährigen [Toro et al. 1989], einem 15-jährigen [Visetti und Leigheb 1965], oder einem 21-jährigen Patienten [Malan 1988] widerlegen diese in den meisten anderen Studien gemachte Erkenntnis, die letztlich auch Eingang in die dermatologischen Lehrbücher gefunden hat [Braun-Falco 1995, Fritsch 1998, Altmeyer und Bacharach-Buhles 2002] nicht.

Auch die vorliegende Untersuchung an einem der bisher größten betrachteten Patientenkollektive mit der Diagnose Balanoposthitis plasmacellularis bestätigt dies. Das Durchschnittsalter der retrospektiv betrachteten Gruppe lag bei 65,5, das der prospektiven Gruppe bei 61,8 Jahren. Für beide Gruppen gemeinsam kann das Durchschnittsalter mit 64,4 Jahren angegeben werden.

Die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Befragung der Patienten, der nicht mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung identisch sein mußte, lag zwischen 1-2 Monaten und zwanzig Jahren, wobei ein Patient pauschal „Jahrzehnte“ angab. Sicher verwertbare Daten konnten hierzu von 45 Patienten des Gesamtkollektivs von 54 Patienten erhoben werden. Die übrigen neun Patienten machten nur vage Angaben wie „lange“, „längere Zeit“ oder es war keine Angabe zu erhalten. Im Mittel überwog eine Bestandsdauer von etwa zwei Jahren. Insgesamt kann also von einer Dermatose mit chronischem Verlauf gesprochen werden.

Zur Lokalisation der Effloreszenzen wurden, wiederum bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, wobei in einem Falle keine Auskunft zu erhalten war (n=53) folgende Angaben gemacht:

Glans penis:.....21 Patienten = 39,6%
Sulcus coronarius:.....4 Patienten = 7,5%
Inneres Präputialblatt:.....1 Patient = 1,9%
Glans penis und Sulcus coronarius:.....3 Patienten = 5,7%
Glans penis und Präputium:.....20 Patienten = 37,7%
Glans penis, Sulcus coronarius und Präputium:.....4 Patienten = 7,5%

Bei einem der Patienten, die einen Morbus Zoon des Sulcus coronarius aufwiesen, bestanden zudem klinisch wie histologisch gleichartige Effloreszenzen perianal. Ein alleiniger Befall des Präputiums, also eine Posthitis plasmacellularis ist demnach selten, ein Befall von Glans und/oder Präputium die Regel [vgl. auch *Altmeyer et al. 1998*].

Die zumeist nur kurzfristig wirksame topische Therapie des Morbus Zoon erfolgte bei den meisten Patienten und wegen des hartnäckigen Persistierens bzw. Rezidivierens der Effloreszenzen häufig mit wechselnden Externa, überwiegend mit lokalen Antimykotika, Antibiotika, Desinfizienzien und Adstringentien (Polyvidon-Jod, Pyoktanin, KMnO_4 , synthetischer Gerbstoff), zum Teil auch in fixer Kombination mit topischen Steroiden oder diesen alleine. Eine CO_2 -Laserung führte in einem Falle nicht zur Abheilung, erst die Zirkumzision. In einem Fall wurde eine restlose Abheilung nach Anwendung von KMnO_4 -Bädern und synthetischem Gerbstoff angegeben.

Diese Beobachtung entspricht ebenfalls der bereits bekannten Erfahrung, daß ohne Beseitigung des spezifischen subpräputialen Milieus mit einer Sanierung nicht zu rechnen ist. Andererseits sollte die Bedeutung einer vorbestehenden Phimose [*Eberhartinger und Bergmann 1971*] nicht überschätzt werden: sie war nur bei einem der 54 Patienten gegeben.

Bezüglich der Anamnese anderer Hauterkrankungen oder Prädispositionen hierfür ergaben sich keine richtungsweisenden Befunde. Aufgrund der Daten ergibt sich bei allenfalls 8 von 52 Patienten (zu zwei Patienten hierzu keine Angaben) der Hinweis

auf eine atopische Diathese (Erkrankung des atopischen Formenkreises oder anders nicht klassifiziertes Ekzemleiden), was einem Anteil von 15,4% entspricht. Verglichen mit dem Vorkommen in der Gesamtbevölkerung, das für Atopie mit 25-30% [Altmeyer und Bacharach-Buhles 2002], für die Pollinosis mit 5-10% [Braun-Falco 1985], für das atopische Ekzem mit 5-20% [Braun-Falco 1985] insgesamt bzw. 1-3% für Erwachsene [Fritsch 1998] angegeben wird, kann ein Zusammenhang zwischen atopischer Diathese/atopischen Erkrankungen und der Balanoposthitis plasmacellularis nicht nachvollzogen werden.

Eine manifeste Psoriasis vulgaris fand sich nur in einem Fall.

Des weiteren wurden die häufigsten dermatologischen Infektionskrankheiten betrachtet: Die Zahl der Patienten mit Dermato- oder Onychomykosen (9 von 52 = 17,3%), rekurrenden Herpes simplex-Infektionen (10 von 52 = 19,2%) oder HPV-Infektionen (6 von 52 = 11,5%) lag nicht signifikant über der der Allgemeinbevölkerung: sie wird mit 15-30% für die Tinea pedum [Braun-Falco 1985], 12,4% für die Onychomykose [Tietz und Mendling 2001], mit 80% für die Durchseuchung der Gesamtbevölkerung mit HSV bzw. 10-20% für rezidivierenden Herpes labialis bei jüngeren Erwachsenen [Orfanos et al. 1995] und als „außerordentlich häufig“ [Fritsch 1998] oder „weltweit häufig“ [Braun-Falco 1995] für HPV-Infektionen angegeben.

Die Daten des hier betrachteten, für die Seltenheit der Balanoposthitis plasmacellularis relativ großen Patientenkollektivs geben somit keinen Hinweis auf ein Zugrundeliegen von oder eine Assoziation mit anderen Dermatosen anlagebedingter oder infektiöser Genese.

Ähnlich verhält es sich mit der Frage nach einem gehäuften Auftreten des Morbus Zoon bei bestimmten Grunderkrankungen. Insbesondere ein Diabetes mellitus wurde wiederholt als begünstigend angesehen [Braun-Falco 1995, Kastner et al. 2000].

Von den hier betrachteten 54 Patienten konnten bei 50 genauere Angaben zu allgemeinen Vor- oder Grunderkrankungen erhoben werden.

Bei 8 dieser 50 Patienten (16%) bestand eine arterielle Hypertonie, bei 3 Patienten (6%) ein Diabetes mellitus Typ 2. Selbst unter der Konzession, daß ein Diabetes nicht immer dem Patienten selbst bekannt ist, spricht doch die Abweichung der Blutzuckerkonzentration von der Norm in nur einem Falle innerhalb der

retrospektiven Gruppe und in einem der prospektiven Gruppe gleichfalls für diesen Befund.

Epidemiologische Angaben zur Prävalenz der arteriellen Hypertonie mit 12% für die Gesamtbevölkerung und 25% für Erwachsene über 45 Jahren sowie zur Häufigkeit des Diabetes mellitus mit 2-3% der Gesamtbevölkerung und deutlicher Zunahme mit dem Lebensalter [Siegenthaler et al. 1987] lassen diese Daten als nicht signifikant erhöht gegenüber der Normalbevölkerung erkennen.

Auch die übrigen erhobenen Vor- oder Grunderkrankungen, die insgesamt an Häufigkeit weit hinter den beiden „großen“ Krankheitsbildern Hypertonie und Diabetes lagen, lassen keine Rückschlüsse auf einen möglichen begünstigenden Einfluß oder eine Assoziation mit dem Morbus Zoon zu. Dieser muß als eigenständige, rein dermatologische Erkrankung gesehen werden, nicht als Symptom oder Teil eines Syndroms des Gesamtorganismus.

4.4.2 Bestätigung der pathogenetischen Bedeutung von Anerobiern

Daß das in unterschiedlich hohem Ausmaß von Plasmazellen dominierte Entzündungsinfiltrat den Rückschluß auf ein diese Entzündung auslösendes infektiöses Agens zuläßt und wie dieses Agens unter Berücksichtigung von Lokalisation, Krankheitsverlauf, kurative Therapie durch Zirkumzision und in der Vergangenheit bereits erfolgter Untersuchungen zum Ausschluß einer viralen Genese [Leonforte 1981, Kiene und Fölster-Holst 1995] oder Verursachung durch Mycobacterium smegmatis [Yoganathan 1994] beschaffen sein müßte, wurde bereits dargelegt. Unter Berücksichtigung der Vorarbeiten und Befunde von Ewart Cree [1982] von Masfari et al. [1983], von Toonstra und van Wichen [1986], und von Hedin et al. [1994] bot sich eine weitere Untermauerung des Postulats einer entscheidenden Rolle von Anaerobiern bei der Pathogenese der Balanoposthitis plasmacellularis an. Der gelungene Nachweis von Prevotella-, Peptococcus- und/oder Fusobacterium-Spezies in 74,3% der untersuchten Fälle dürfte ein weiterer Beitrag zur Erhärtung dieser These sein.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Untersuchung sollte nicht die Behauptung aufgestellt werden, bei der Pathogenese des Morbus Zoon handle es sich um ein monokausales Geschehen, gar um eine „Anaerobierinfektion“ des Präputialraumes. Vielmehr war anhand eines relativ großen Patientenkollektivs mit dieser Diagnose zu prüfen, inwieweit bisherige pathogenetische Konzepte eine Ergänzung oder Präzisierung erfahren können.

Die nachgewiesenen anaeroben Bakterien gehören zur Normalflora von Haut und Schleimhaut.

Ihnen kommt jedoch unter bestimmten Bedingungen pathogenetische Relevanz zu, insbesondere wenn eine erhöhte Keimzahl vorliegt und ein Eindringen in das Gewebe erfolgt, ist . Bei der Balanoposthitis plasmacellularis scheint die Präsenz der Anaerobier eine chronische entzündliche Reaktion der Haut auszulösen oder anzustoßen, die persistiert oder rezidiert, solange das begünstigende spezifische Milieu fortbesteht.

Am ehesten dürfte dem Krankheitsbild ein kumulativ-polyätiologisches Konzept gerecht werden, daß auch zahlreichen seit der Erstbeschreibung immer wieder untersuchten und hervorgehobenen Einzelaspekten Rechnung trägt. Dem klinisch tätigen Dermatologen sind vergleichbare Zusammenhänge von der chronischen oder chronisch-rezidivierenden Urticaria, verschiedenen Ekzemformen oder auch der Psoriasis vertraut, bei denen eine Vielzahl endogener wie exogener Faktoren schließlich in komplexem Zusammenspiel zur Krankheitsmanifestation führt, die, einmal ausgelöst, dann auch durch Beseitigung eines oder mehrerer dieser Faktoren nicht zwingend wieder zur Abheilung gebracht werden kann; vielmehr kommt es meist nach Auslösen der klinischen Manifestation zur Entwicklung einer gewissen Eigendynamik und Schicksalhafterkeit des weiteren Verlaufs, der sich von den ursprünglichen pathogenetischen Einzelfaktoren losgelöst zeigt.

Für das Verständnis der Ätiologie des Morbus Zoon seien diese speziellen Faktoren noch einmal zusammengefaßt:

- der subpräputiale Raum mit Wärme, Feuchtigkeit, Smegma und einem gewissen, nach individuellen Gepflogenheiten unterschiedlichen Luftabschluß. Ein durchaus vergleichbares Milieu findet sich auch bei der Vulvitis, der Gingivitis, der Parodontitis, der Urethritis und der Conjunctivitis plasmacellularis.
- Hygienefaktoren, die eine bestimmte Keimflora begünstigen können
- das fortgeschrittene Alter der meisten Patienten, das zum einen eine nachlassende Genitalhygiene, zum anderen Komplikationen wie Harninkontinenz, Veränderung der Urinzusammensetzung, aber auch alterspezifische Alteration der Hautbeschaffenheit begünstigt, somit wiederum auf das lokale Milieu Einfluß hat
- eine durch diese Faktoren veränderte „subpräputiale Ökologie“ mit Verschiebung der Balance innerhalb der physiologischen Keimflora
- eine hieraus resultierende Vermehrung anaerober Bakterien, die als Stimulus einer chronisch-unspezifischen Entzündungsreaktion fungieren

Auf die in vorangegangenen Untersuchungen und in einigen kurrenten dermatologischen Standardwerken vermuteten oder postulierten Faktoren, deren Relevanz für die Pathogenese der Balanoposthitis plasmacellularis anhand dieser Arbeit **nicht** nachvollzogen werden konnte, sei ebenfalls noch einmal hingewiesen:

- die Bedeutung einer vorbestehenden oder zugrundeliegenden Phimose oder gar einer Mißbildung der Urethra wie Hypo- oder Epispadie
- die Begünstigung oder Assoziation mit einem Diabetes mellitus
- der Zusammenhang mit anderen, genetisch disponierten dermatologisch-allergologischen Erkrankungen
- die Rolle von Traumata oder Friktion sowie anderer mechanischer Reize

6 LITERATUR

- Abdennader, S., Casin, I., Janier, M., Zavaro, A., Vendeuil, M. O., Traore, F., Morel, P., Balanites et agents infectieux, *Ann Dermatol Venereol* 1995;122:580-584
- Albertini, J. G., Holck, D. E., Farley, M. F., Zoon's balanitis treated with Erbium:YAG laser ablation, *Lasers Surg Med* 2002;30(2):123-126
- Altmeyer, P., Bacharach-Buhles, M., *Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*, Berlin, Heidelberg, New York 2002
- Altmeyer, P., Kastner, U., Luther, H., Balanitis/balanoposthitis chronica circumscripta benigna plasmacellularis - entity or fiction?, *Hautarzt* 1998;49(7):552-555
- Amerio, P. L., Banchieri, R. F., Provana, A., Zarrella, M., Balanite plasmacellulare di Zoon, *Min Urol* 1975;27:232-235
- Arango Toro, O., Rosales Bordes, A., Vesa Llanes, J., Llado Carbonell, C., Gelabert Mas, A., Balanopostitis plasmocelular de Zoon, *Arch Esp de Urol* 1990;43,4:337-339
- Aynaud, O., Casanova, J.-M., Tranbaloc, P., CO₂-Laser for therapeutic circumcision in adults, *Eur Urol* 1995;28:74-76
- Baldwin, H. E., Geronemus, R. G., The treatment of Zoon's balanitis with carbon dioxide laser, *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15/5:491-494
- Baughman, R. D., Berger, P., Pringle, W. M., Plasma cell cheilitis, *Arch Dermatol* 1974;110:725-726
- Birley, H. D. L., Luzzi, G. A., Walker, M. M., Ryait, B., Taylor-Robinson, D., Renton, A. M., The association of human papillomavirus infection with balanoposthitis: A description of five cases with proposals for treatment, *Int J STD AIDS* 1994;5:139-141
- Bonnetblanc, J. M., Zoon's balanitis, *Ann Dermatol Venereol* 2002;129(11):1323-1325
- Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H., *Dermatologie und Venerologie*, Berlin, Heidelberg, New York 4 1995
- Brodin, M. B., Balanitis circumscripta plasmacellularis, *J Am Acad Dermatol* 1980;2:33-35

- Bureau, Y., Barriere, H., Evin, Y.-P., Les erythroplasies benignes a plasmocytes, Ann Dermatol 1962;89/3:271-284
- Cappelli, E., Considerazioni su un caso di balanopostite cronica circoscritta benigna plasmocitaria di Zoon, Min Dermat Atti SIDES 1964;:141-142
- Crudeli, F., Cecchi, R., Fedi, E., Giomi, A., Balanite plasmacellulare di Zoon con aspetto nodulare, Giorn It Derm Vener 1986;121:431-434
- Davis, D. A., Cohen, P. R., Balanitis circumscripta plasmacellularis, J Urol 1995;153:424-426
- Davis-Daneshfar, A., Trueb, R. M., Bowen's disease of the glans penis (erythroplasia of Queyrat) in plasma cell balanitis, Cutis 2000;65(6):395-398
- Dickinson, R. L. S., Plasma cell balanitis, Austr Journ Dermat 1972;13:114-115
- Duperrat, B., Goetschel, Balano-posthite a plasmocytes, Bull Soc Franc Derm Syph 1955;62:520-521
- Dupre, A., Schnitzler, L., Lesions bourgeonnantes preputiales a plasmocytes: variante anatomo-clinique de la balanite circonscrite benigne de Zoon?, Ann Derm Venereol 1977;104:127-131
- Dupre, A., Bonafe, J.-L., Castel, M., Etude immuno-pathologique de 4 cas de balano-posthite de Zoon, Ann Dermatol Venereol 1981;108:691-696
- Eberhartinger, Ch., Bergmann, M., Balanoposthitis chronica circumscripta plasmacellularis Zoon und Phimose, Z Haut-Geschl Kr 1971;46/7:251-254
- Edwards, S., Balanitis and Balanoposthitis: a review, Genitourin Med 1996;72:155-159
- Ewart Cree, G., Willis, A. T., Phillips, K. D., Brazier, J. S., Anaerobic balano-posthitis, Brit Med J 1982;284:859-860
- Fernandez Vozmediano, J. M., Romero Cabrera, M. A., Lasanta Villar, J., Balanitis plasmocitaria de Zoon, Med Cut ILA 1984;XII:331-335
- Ferrandiz, C., Ribera, M., Zoon's balanitis treated by circumcision, J Dermatol Surg Oncol 1984;10/8:622-625
- Ferreira-Marques, J., Beitrag zur Kenntnis der Plasmocytosis circumorificialis (Schuermann) „Plasmoakanthoma“, Arch klin exp Derm 1962;215:151-164
- Finzi, A. F., Maiotti, F., Osservazioni su di un caso di balanopostite plasmocitaria di Zoon, Rass Dermat e Sifil 1963;XVI:199-205
- Fisher, Margesson, Genital skin disorders, St. Louis 1998
- Fritsch, P., Dermatologie und Venerologie, Berlin, Heidelberg, New York 1998

- Garnier, G., Vulvite erythemateuse circonscrite benigne a type erythroplasique Bull Soc Franc Derm Syph 1954;61:102-104
- Garnier, G., Les erythroplasies benignes a plasmocytes, Bull Soc Franc Derm Syph 1956;3:245-248
- Gerbig, A. W., Hunziker, T., Griseofulvin ineffective in balanitis circumscripta plasmacellularis, J Am Acad Dermatol 1994;32:319
- de Graciansky, P., Boulle, S., Grupper, Ch., Balano-posthite circonscrite chronique a plasmocytes. Influence heureuse de la testosterone, Bull Soc Franc 1954;54:519-520
- Grimmer, H., Vulvitis chronica plasmacellularis, Z Haut-Geschl Kr 1967;42,22:129-135
- Haedersdal, M., Wulf, H. C., Plasma cell balanitis treated with a copper vapour laser, Scand J Plast Reconstr Hand Surg 1995;29:357-358
- Hedin, C. A., Karpe, B., Larsson, A., Plasma cell gingivitis in children and adults. A clinical and histological description, Swed Dent J 1994;18:117-124
- Helle, S., Balanoposthitis chronica circumscripta benigna plasmocellularis Zoon, Z Haut-Geschl Kr 1972;47(3):87-88
- Iofrida, V., Eritroplasia di Queyrat e balanite cronica circoscritta plasmocitaria di Zoon, Dermatologia 1960;11:48-51
- Jolly, B. B., Krishnamurty, S., Vaidyanathan, S., Zoon's balanitis, Urol Int 1993;50:182-184
- Jonquieres, E. D. L., De Lutzky, F. K., Balanites et vulvites pseudo-erythroplasiques chroniques, Ann Dermatol Venereol, 1980;107:173-180
- Joshi, U. Y., Carcinoma of the penis preceded by Zoon's balanitis, Int J STD AIDS 1999;10(12):823-825
- Kastner, U., Luther, H., Jansen, T., Altmeyer, A., Balanitis chronica circumscripta plasmacellularis (Zoon), Uro-News 2000;6:35-39
- Kavanagh, Gm M., Burton, P. A., Kennedy, C. T. C., Vulvitis chronica plasmacellularis (Zoon's vulvitis), B J Dermatol 1993;129:92-93
- Kiene, P., Fölster-Holst, R., No evidence of Human Papillomavirus infection in balanitis circumscripta plasmacellularis Zoon, Acta Derm Venereol 1995;75:496-499
- Kornelischin, N. F., Vikaljuk, Y. F., Sawtschak, V. I., Zoon's chronic benign plasmocytic balanoposthitis, Vestn dermatol i venerol 1988;11:36-38

- Korting, G. W., Theisen, H., Circumscrip teplasmacelluläre Balanoposthitis und Conjunctivitis bei derselben Person, Arch klein exp Derm 1963;217:495-504
- Kossard, S., Shumack, S., Lichen aureus of the glans as an expression of Zoon's balanitis, J Am Acad Dermatol 1989;21(4/1):804-806
- Kumar, B., Sharma, R., Rajagopalan, M., Radotra, B. D., Plasma cell balanitis: clinical and histopathological features - response to circumcision, Genitourin Med 1995;71:32-34
- Leonforte, J. F., Balanitis circumscripta plsmacellaris: Case report with ultra-structural study, Acta Dermatovener 1981;62:352-356
- Maiotti, F., Ulteriori osservazioni su due nuovi casi di balanopostite plasmocitaria di Zoon, Min derm Atti SIDES 1965:483-487
- Malan, R., Przypadek Balanoposthitis plasmacellaris Zoon u młodego mezczyzny, Przeg Derm 1988;LXXV,1:50-53
- Mallon, E., Hawkins, D., Dinneen, M., Francis, N., Fearfield, L., Newson, R., Bunker, C., Circumcision and genital dermatoses, Arch Dermatol 2000;136(3):350-354
- Masyuki, N., Tetsuo, M., Masahiko, M., Yoshiaki, H., Balanitis of Zoon, Int J Dermatol 1990;29,6:421-423
- Mensing, H., Jänner, M., Vulvitis plasmacellaris Zoon, Z Hautkr 1981;56,11:728-732
- Merot, Y., Harms, M., Umschriebene Urethritis plasmacellaris (Zoon) der Fossa navicularis, Hautarzt 1983;34:18-19
- Murray, W. J. G., Fletcher, M. S., Yates-Bell, A. J., Pryor, J. P., Darby, A. J., Packham, D. A., Plasma cell balanitis of Zoon, Brit J Urol 1986;58:689-691
- Nikolowski, W., Wiehl, R., Pareitis und Balanitis plasmacellaris, Arch klein exp Derm 1956;202:347-357
- Nödl, F., Zur Klinik und Histologie der Balanoposthitis chronica circumscripta benigna plasmacellaris Zoon, Arch f Dermat 1954;108:557-566
- Orfanos, C. E., Garbe, C., Therapie der Hautkrankheiten, Berlin, Heidelberg, New York 1995
- Pellice i Vilalta, C., Casalots i Casado, J., Cosme i Jimenez, M. A., Zoon's balanoposthitis. A preliminary note, Arch Esp Urol 1999;52(1):69-72
- Porter, W. M., Hawkins, D. A., Dinneen, M., Bunker, C. B., Zoon's balanitis and carcinoma of the penis, Int J STD AIDS 2000;11(7):484-485

- Retamar, R. A., Kien, M. C., Chouela, E. N., Zoon's balanitis: a presentation of 15 patients, five treated with carbon dioxide laser, *Int J Dermatol* 2003;42(4):305-307
- Roederer, M. J., Un cas de balano-posthite a plasmocytes, *Bull Soc Franc Derm Syph* 1953;50:110-111
- Rook, Wilkinson, Textbook of dermatology, Oxford 1986
- Salopek, T. G., Siminoski, K., Vulvitis circumscripta plasmacellularis (Zoon's vulvitis) associated with autoimmune polyglandular endocrine failure, *Br J Dermatol* 1996;135(6):991-994
- Schuermann, H., Plasmocytosis circumorificialis, *DZZ* 1960;15/7:601-610
- Sehgal, V. N., Rege, V. L., Gauri Bazaz Malik, Chronic plasma cell balanitis of Zoon, *Brit J vener Dis* 1973;49:86-88
- Siegenthaler, W., Kaufmann, W., Hornbostel, H., Waller, H. D., Lehrbuch der inneren Medizin, Stuttgart, New York, 2 1987
- Sonnex, T. S., Dawber, R. P. R., Ryan, T. J., Ralfs, I. G., Zoon's (plasma cell) balanitis: treatment by circumcision, *B J Dermatol* 1982;106:585-588
- Souteyrand, P., Wong, E., Macdonald, D. M., Zoon's balanitis, *Br J Derm* 1981;105:195-199
- Stern, J. K., Rosen, T., Balanitis plasmacellularis circumscripta, *Cutis* 1980;25:57-60
- Strani, G. F., Keigheb, G., Pippione, M., Balanopostite cronica circoscritta plasmacellulare (Zoon), *Min Derm* 1968;43:34-38
- Tagliavini, R., Lancellotti, M., Sopra un caso di balanopostite cronica circoscritta benigna plasmacellulare di Zoon, *Arch Ital Dermatol Sifil Venerol* 1956;28:440-450
- Tang, A., David, N., Horton, L. W., Plasma cell balanitis of Zoon: response to Trimovate cream, *Int J STD AIDS* 2001;12(2):75-78
- Toonstra, J., van Wichen, D. F., Immunohistochemical characterization of plasma cells in Zoon's balanitis and (pre)malignant skin lesions, *Dermatologica* 1986;172:77-81
- Visetti, M., Leigheb, G., Considerazioni su due casi di balanopostite cronica circoscritta plasmacellulare di Zoon, *Min derm* 1965;40:299-303
- Wentholt, H. M. M., Balanitis plasmacellularis, *Dermatologica* 1955;110/2:175
- Weyers, W., Ende, Y., Schalla, W., Diaz-Cascajo, C., Balanitis of Zoon: a clinicopathologic study of 45 cases, *Am J Dermatopathol* 2002;24(6):459-467

- White, J. W., Olsen, K. D., Banks, P. M., Plasma cell orificial mucositis, Arch Dermatol 1986;122:1321-1324
- Wikström, A., von Krogh, G., Hedblad, M-A., Syrjänen, S., Papillomavirus-assosiated balanoposthitis, Genitourin Med 1994;70:175-181
- Yoganathan, S., Bohl, T. G., Mason, G., Plasma cell balanitis and vulvitis (of Zoon), J Reprod Med 1994;39/12:939-944
- Zoon, J. J., Balanitis circumscripta chronica met plasmacellen-infiltraat, Nederl Tijdschr Geneesk 1950;94:1528-1530
- Zoon, J. J., Balanoposthite chronique circonscrite benigne a plasmocytes, Dermatologica 1952;105/1:1-7
- Zoon, J. J., Balanitis und Vulvitis plasmocellularis, Dermatologica 1955;111:157

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die im Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Untersuchung zur Pathogenese des Morbus Zoon

in der Hautklinik des Klinikums Darmstadt unter Leitung von:

Prof. Dr. med. M. Hagedorn

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Wiesbaden, im September 2003

Lebenslauf

Am 27.10.1964 wurde ich als Sohn der Eheleute Roland und Waltraud Glaenz, geb. Hoyer, in Wiesbaden geboren. Nach meiner Grundschulzeit von 1970 bis 1974 an der Friedrich-Ludwig-Jahn-Schule in Wiesbaden besuchte ich die Oranienschule, Gymnasium ebenda, wo ich 1983 die allgemeine Hochschulreife erlangte. Von 1984 bis 1985 war ich als Zivildienstleistender im Paulinenstift in Wiesbaden tätig und konnte hier eine einjährige Ausbildung zum Krankenpflegehelfer abschließen. Es folgte von 1985 bis 1988 eine abgeschlossene Berufsausbildung zum Buchhändler in der Buchhandlung Angermann in Wiesbaden. 1988 bis 1994 absolvierte ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin, wobei die Dermatologie bereits mein Wahlfach im Praktischen Jahr war. Nach meiner Rückkehr nach Wiesbaden konnte ich hier eine Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der hautärztlichen Praxis von Frau Dr. med. M. Hempel aufnehmen, wo ich auch nach meiner Approbation 1996 weiter bis 1998 noch als Assistenzarzt tätig war. 1998 konnte ich die Bekanntschaft meines jetzigen Doktorvaters, Prof. Dr. med. M. Hagedorn machen, und mit vorliegender Arbeit beginnen. Von 1999 bis 2001 war ich als Weiterbildungsassistent in der Rehabilitationsklinik für Dermatologie und Allergologie Borkum-Riff der BfA unter der Leitung von Dr. med. H. Aulepp auf Borkum tätig. Seit 2002 bin ich zum Abschluß meiner Weiterbildung an der Hautklinik des Klinikums Darmstadt bei Prof. Dr. med. M. Hagedorn tätig.

Mein besonderes Interesse gilt der Dermatoonkologie und der Dermatochirurgie.